



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**REGULADORES DE LA AUTOFAGIA CON POTENCIAL TERAPÉUTICO PARA EL
TRATAMIENTO DE DISTINTAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

Trabajo Monográfico de Actualización

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

Denise Gómez Bautista

TUTOR

Dr. Juan Carlos Corona Castillo



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: JESÚS FERNANDO MONTIEL AGUIRRE

VOCAL: SAMUEL CANIZALES QUINTEROS

SECRETARIO: JUAN CARLOS CORONA CASTILLO

1er. SUPLENTE: MARÍA DEL CONSUELO PLATA RAMOS

2° SUPLENTE: NOEMÍ CÁRDENAS RODRÍGUEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN NEUROCIENCIAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Juan Carlos Corona Castillo

SUSTENTANTE:

Denise Gómez Bautista

Índice General

Abreviaturas y acrónimos	1
Índice de figuras	3
Índice de tablas	4
1. Introducción	5
1.1. Marco Referencial	5
1.2. Planteamiento del Problema	6
1.3. Objetivo	6
1.4. Hipótesis	7
1.5. Metodología	7
2. Principales sistemas de degradación en la célula	8
2.1. El Sistema Ubiquitina-Proteosoma (UPS)	8
2.2. El Proceso de Autofagia	9
2.2.1. La Microautofagia	10
2.2.2. La Autofagia mediada por chaperonas (CMA)	11
2.2.3. La Macroautofagia	13
3. La Autofagia y su relación con las enfermedades neurodegenerativas	22
3.1. La Enfermedad de Alzheimer (AD).....	23
3.2. La Enfermedad de Parkinson (PD)	25
3.3. La Enfermedad de Huntington (HD)	27
3.4. La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS)	28
4. Reguladores de la autofagia con potencial terapéutico reportados durante los años 2010 a 2017.....	30
4.1. Reguladores de la AD	30
4.2. Reguladores de la PD	34
4.3. Reguladores de la HD	36
4.4. Reguladores de la ALS.....	38
5. Discusión	40
6. Conclusión.....	45
7. Anexos	46

7.1. Reguladores adicionales de la autofagia con potencial terapéutico para la AD reportados durante los años 2010 a 2017	46
7.2. Ensayos Clínicos	47
8. Bibliografía	48

Abreviaturas y acrónimos

10-NCP	10- [4'-(N-dietilamino)butil]-2-clorofenoxazonio
3DBO	3-bencil-5-((2-nitrofenoxi) metil)-dihidrofuran- 2(3 H)-o
5-HT ₆ R	Receptor 5-HT ₆
α-syn	alfa-sinucleína
αβ	beta-amiloide
AD	Enfermedad de Alzheimer
Akt/ PKB	Proteína cinasa B
ALS	Esclerosis Lateral Amiotrófica
AMPK	Proteína cinasa activada por AMP
APP	Proteína precursora amiloide
APP CTFs	Fragmentos terminal C de la APP
Arg (R)	Arginina
ATGs	Genes relacionados con la autofagia
ATP	Adenosín Trifosfato
ATP13A2	ATPasa transportadora de cationes 13A2
AUTEN-67	Potenciador de la autofagia-67
AV	Vesículas autofágicas
C9ORF72	Marco abierto de lectura 72 cromosoma 9
cAMP	3',5'-adenosín monofosfato cíclico
CHMP2B	Proteína 2B multivesicular cargada
CMA	Autofagia mediada por chaperonas
EPAC	Proteína de intercambio activada directamente por cAMP
ER	Retículo endoplásmico
ESCRT	Complejo de clasificación endosomal requerido para el transporte
FIP200/ RB1CC1	Proteína que interactúa con la familia de cinasa de adhesión focal
GAPDH	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
GBA	Glucocerebrosidasa
Gln (Q)	Glutamina
Glu (E)	Ácido glutámico
HD	Enfermedad de Huntington
HDACi4b	Inhibidor 4b de la histona deacetilasa
HSC70	Proteína de shock térmico de 70 KDa
IMPasa	Inositol monofosfatasa
Ins (1,4,5)P ₃ / IP ₃	inositol-1,4,5-trisfosfato
JNK1	Jun N-terminal cinasa 1
LAMP-2A	Proteína de membrana 2A asociada a lisosoma
LC3	Proteína de cadena ligera 3 asociada a microtúbulos
LCR	Líquido cefalorraquídeo
L-NAME	Nω-nitro-L-arginina metil éster clorhidrato
LRRK2	Cinasa 2 con repeticiones ricas en leucina
Lys (K)	Lisina

MAO	Monoamino oxidasa
MEF2D	Factor potenciador específico de miocito 2D
mHtt	Huntingtina mutada
mSOD1	Superóxido dismutasa 1 mutada
MTMR14/ Jumpy	Proteína 14 relacionada con miotubularina
MTMR3	Proteína 3 relacionada con miotubularina
mTOR	Blanco de rapamicina en mamíferos
mTORC1/2	Complejo Mtor 1/2
NFT	Ovillos neurofibrilares
NO	Óxido nítrico
PADK	Z-Phe-Ala-diazometilcetona
Pax	Genes "Paired box"
PD	Enfermedad de Parkinson
PE	Fosfatidiletanolamina
PGM	Fosfoglicerato mutasa
Phe (F)	Fenilalanina
PINK1	Cinasa putativa 1 inducida por PTEN
PLCε	Fosfolipasa
pQ	Poliglutamina
p-Tau	Proteína tau fosforilada
PtdIns3P/ PI3P	Fosfatidilinositol 3-fosfato
PtdIns3K/ PI3K clase III	Fosfatidilinositol 3 cinasa clase III
Rab	Proteínas GTPasas de la superfamilia Rab
Rag	Proteína de unión a GTP relacionada con Ras
SNARE	Receptor de proteína de unión a factor sensible a N-etilmaleimida soluble
SOD1	Superóxido dismutasa 1
SQSTM1/p62	Sequestosoma-1
TDP-43	Proteína de unión TAR-ADN 43
TSC	Proteínas de la esclerosis tuberosa
ULK1/2	Cinasa 1/2 parecida a Unc-51, activadora de la autofagia
UPS	Sistema ubiquitina-proteosoma
UVRAG	Resistencia asociada a la radiación UV
VAM7,9	Proteína de membrana asociada a vesículas 7, 9
VCP	Proteína que contiene valosina
VPS15/ PIK3R4	Proteína de Clasificación Vacuolar 15
VPS34/ PIK3C3	Proteína de Clasificación Vacuolar 34
Vti1B	Proteína de transporte de vesículas a través de la interacción con T-SNAREs 1B

Índice de figuras

Fig. 1. Esquema del Sistema Ubiquitina-Proteosoma	9
Fig. 2. Rutas de degradación en las que participa el lisosoma	11
Fig. 3. Esquema de la Autofagia mediada por chaperonas	12
Fig. 4. Etapas de la autofagia	14
Fig. 5. Ilustracion de la interacción de mTORC1 con el complejo ULK	15
Fig. 6. Esquema de la Inducción de la autofagia por vías dependientes de mTOR y por factores genéticos	16
Fig. 7. Ilustración de la Inducción de la autofagia por vías independientes de mTOR	17
Fig. 8. Esquema de las etapas de la autofagia en donde se presentan alteraciones en las enfermedades de AD, PD, HD y en la ALS	29

Índice de tablas

Tabla 1. Componentes del complejo de inducción	13
Tabla 2. Componentes del complejo de nucleación	18
Tabla 3. Sistemas de conjugación involucrados en la elongación	20
Tabla 4. Alteraciones de la autofagia en la AD.....	24
Tabla 5. Alteraciones de la autofagia en la PD.....	26
Tabla 6. Alteraciones de la autofagia en la HD.....	27
Tabla 7. Alteraciones de la autofagia en la ALS.....	28
Tabla 8. Reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para la AD reportados durante los años 2010 a 2017	30
Tabla 9. Reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para la PD reportados durante los años 2010 a 2017	34
Tabla 10. Reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para la HD reportados durante los años 2010 a 2017	36
Tabla 11. Reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para la ALS reportados durante los años 2010 a 2017	38
Tabla 12. Resumen de los reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para las 4 enfermedades neurodegenerativas reportados durante los años 2010 a 2017.....	41
Tabla 13. Reguladores de la autofagia estudiados en más de una enfermedad neurodegenerativa	42
Tabla 14. Reguladores de la autofagia evaluados en ensayos clínicos	44
Tabla 15. Reguladores adicionales de la autofagia con potencial terapéutico para la AD reportados durante los años 2010 a 2017	46
Tabla 16. Fases de los ensayos clínicos	47

1. Introducción

1.1. Marco Referencial

Las enfermedades neurodegenerativas como la de Alzheimer (AD), la de Parkinson (PD), la de Huntington (HD) y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), se caracterizan por una pérdida selectiva de neuronas, esto involucra a ciertos sistemas funcionales y como resultado, se presentan manifestaciones clínicas específicas en cada una de ellas¹⁰¹. Dichas enfermedades, representan uno de los principales problemas a nivel médico y socioeconómico, debido al impacto que tienen en los ámbitos laboral, social y familiar del paciente¹⁴. Aunque estos padecimientos pueden afectar a personas de cualquier edad, su prevalencia e incidencia aumentan dramáticamente con la edad y se estima que habrá un mayor número de casos en los próximos años, debido al incremento en la esperanza de vida en muchos países²⁹. Es tal la importancia de las enfermedades neurodegenerativas, que actualmente, se encuentran entre las primeras diez causas que ocasionan la muerte y para las cuales aún no hay cura o algún tratamiento que las disminuya significativamente⁵⁸.

Como ya se mencionó, existen diferencias clínicas entre este tipo de enfermedades, sin embargo, éstas comparten mecanismos patológicos celulares y moleculares que comprenden el plegamiento anormal de ciertas proteínas, así como la formación y deposición de agregados peptídicos que afectan el funcionamiento adecuado de las neuronas. La autofagia representa la vía lisosomal principal para la degradación de organelos disfuncionales y de agregados proteicos²¹². Diversos estudios han descrito fallas en el proceso de autofagia en las enfermedades neurodegenerativas; esto puede ocurrir en diferentes etapas del proceso y finalmente puede contribuir a la muerte neuronal¹²⁸.

Se ha demostrado que el incremento de la autofagia disminuye los niveles de las proteínas tóxicas que son propensas a formar agregados, además, dicha inducción puede ser benéfica en varios modelos de enfermedades neurodegenerativas, así como en el envejecimiento en general²¹². Por todo lo anterior, diversos grupos de investigadores se han dado a la tarea de estudiar compuestos que puedan tener un potencial para ser empleados como reguladores terapéuticos de la autofagia en las principales enfermedades neurodegenerativas.

1.2. Planteamiento del problema

Los primeros compuestos capaces de modular la autofagia y que fueron estudiados en las enfermedades neurodegenerativas (aproximadamente desde el año 2002 a 2004^{173,175,176}), en su mayoría, inhiben al blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR). Dicha cinasa impide la activación de la autofagia, y a pesar de que existen otros elementos que intervienen en la regulación de esta vía lisosomal, ésta es considerada su regulador principal. Además de participar en la vía autofágica, mTOR también controla la transcripción, la traducción, el crecimiento celular, la proliferación, la biogénesis de ribosomas, la biogénesis mitocondrial y la organización del citoesqueleto, entre otras funciones¹⁰⁶.

Con base en lo anterior, y considerando que estas patologías son procesos crónicos y que por ello, posiblemente la inducción de la autofagia se tenga que llevar a cabo durante un periodo muy largo; algunos investigadores proponen que la inhibición prolongada de mTOR (aunque puede ser benéfica en la parte de la autofagia) podría alterar las demás funciones de esta cinasa^{106, 166} y por consiguiente, su efecto general propiciaría que la neurodegeneración fuera más rápida y/o extensa, en lugar de detenerla o retrasarla. Ante esta situación, se han realizado diversos estudios con reguladores de la autofagia dependientes de mTOR, para comprobar si lo que se planteó anteriormente ocurre en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas; y, por otra parte, diversos científicos han decidido estudiar reguladores que tengan un mecanismo de acción independiente de mTOR para evaluar sus efectos en estas enfermedades.

1.3. Objetivos

General

-Realizar una revisión bibliográfica para identificar los reguladores de la autofagia con potencial terapéutico en cuatro enfermedades neurodegenerativas (AD, PD, HD, ALS), reportados durante el año 2010 a 2017 y determinar si su mecanismo de acción es dependiente o no de mTOR.

Particulares

-Describir el mecanismo de la autofagia (macroautofagia) y su regulación.

-Explicar la relación que existe entre la autofagia y las cuatro enfermedades neurodegenerativas.

-Identificar los mecanismos de acción de los reguladores (dependientes o independientes de mTOR), los modelos *in vitro* e *in vivo* en los que se han estudiado, los estudios clínicos en los que se han probado, así como los resultados obtenidos.

1.4. Hipótesis

Los mecanismos de acción de la mayoría de los reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para las enfermedades neurodegenerativas (AD, PD, HD, ALS), reportados durante los años 2010 a 2017 serán dependiente de la cinasa mTOR.

1.5. Metodología

Se realizó una búsqueda en la literatura científica sobre el proceso de autofagia (particularmente de la macroautofagia), su regulación y su relación con cuatro enfermedades neurodegenerativas (AD, PD, HD y ALS). Para ello, se utilizó el buscador de información de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM y dos bases de datos, MEDLINE (a través de PubMed), y ScienceDirect. La mayoría de los artículos de interés se descargaron a través de alguno de esos recursos electrónicos; y el resto, que no fue posible conseguir de dichos recursos, se obtuvo directamente de la página de internet de las revistas científicas donde se publicaron esos artículos. A partir de esta revisión, se obtuvo un panorama general de esos temas y a su vez, se identificaron los hallazgos más recientes en cada uno de ellos.

Posteriormente, empleando los mismos recursos electrónicos, se buscaron reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para las distintas enfermedades (AD, PD, HD y ALS) reportados durante los años 2010 a 2017. En total se encontraron 32 compuestos, de los cuales se identificó su mecanismo de acción (si es o no dependiente de mTOR), los modelos *in vitro* e *in vivo* en los que se han estudiado, los resultados obtenidos y los estudios clínicos en los que se han probado. Para estos últimos, también se consultó la página de internet de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, *ClinicalTrials.gov*; de la cual se obtuvo

el identificador NCT (número con el que se registró el ensayo clínico), la fase del ensayo y la información obtenida al término de este.

2. Principales sistemas de degradación en la célula

Uno de los requerimientos para el buen funcionamiento de cualquier tipo celular, es que haya un balance entre la síntesis, la degradación y el reciclaje de sus componentes como proteínas, lípidos, organelos, etc. Para cumplir este objetivo, ellas han desarrollado mecanismos para eliminar dichos componentes, y a su vez, renovarlos constantemente¹²⁸.

En las células eucariotas, la degradación de proteínas se da principalmente por dos sistemas: el Sistema Ubiquitina-proteosoma (UPS), también conocido como la vía proteasomal o citosólica, y la autofagia, referida como la vía lisosomal. Ambos sistemas están altamente regulados y tienen un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis proteica³⁵. Para facilitar la identificación de los sustratos proteolíticos del UPS y de la autofagia, éstos se han dividido, según la más reciente clasificación, en tres tipos dependiendo su función⁴³.

Tipo 1: Proteínas funcionales que tienen un tiempo de vida corto y su degradación representa un mecanismo de regulación. Por ejemplo: aquellas que participan en la división celular, en la transcripción de genes, en señales de transducción y en la endocitosis^{2,70}.

Tipo 2: Proteínas no funcionales, mal plegadas que son eliminadas rápidamente como mecanismo de limpieza².

Tipo 3: Proteínas funcionales con un tiempo de vida relativamente largo, que a diferencia del tipo 1, no son degradadas por mecanismos reguladores, sólo son eliminadas cuando no hay suficientes nutrientes en la célula o como un mecanismo para reciclar dichos nutrientes^{43,144}.

Las proteínas tipo 1 y 2, en su mayoría, son sustratos del UPS, mientras que aquellas tipo 3, principalmente lo son de la autofagia. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, las proteínas tipo 2 pueden llegar a ser degradadas por esta vía lisosomal: al oligomerizarse o formar agregados y por consiguiente volverse insolubles, o debido a otros factores que involucran el estado fisiológico de la célula²; pues en ciertas ocasiones la capacidad del proteosoma es excedida y debido a ello, todas las proteínas tipo 2 son redireccionadas hacia la degradación mediada por la autofagia ^{35, 89, 202}.

2.1. El sistema Ubiquitina-proteosoma (UPS)

Está formado por diversos componentes que generan una cadena de eventos, con el objetivo de ubiquitinar un sustrato y posteriormente degradarlo³⁵. El primer paso es la identificación de las proteínas blanco; esto se da por medio de la unión covalente de una cadena polimérica de ubiquitina (Ub) (péptido de 76 aminoácidos), a una o más lisinas de las proteínas sustrato. En este mecanismo participan tres tipos de enzimas: E1 (de activación), E2 (de conjugación) y E3 (de ligación). Después, las proteínas son reconocidas por el proteosoma, un complejo proteico que puede localizarse en el núcleo o en el citoplasma y está conformado por un centro catalítico 20S y una o dos subunidades regulatorias 19S²⁵¹. Específicamente, es el complejo regulatorio 19S, él que se encarga del reconocimiento y desplegamiento de las proteínas sustrato. En seguida, las enzimas deubiquitinasas (DUBs) retiran las cadenas poliubiquitinadas y finalmente, se lleva a cabo la translocación de las proteínas blanco al centro del proteosoma para que éstas sean degradadas (**Fig.1**).

Además de participar en la degradación de proteínas, el UPS es central en la regulación de diversos procesos celulares, el ciclo celular, la diferenciación y la apoptosis²⁵¹.

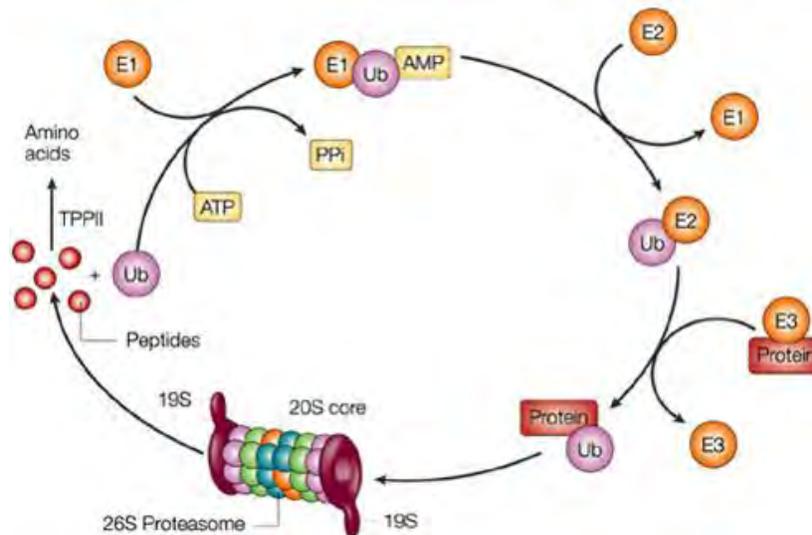


Fig.1. Esquema del Sistema Ubiquitina-Proteosoma. Consultar texto para mayor información. Fuente: Sino Biological (s.f.). Ubiquitin-Proteasome Pathway²⁰⁴

2.2. El Proceso de Autofagia

La autofagia (proveniente de las raíces griegas, *auto* - uno mismo; *phagos* - comer) es un proceso en el que se degradan macromoléculas (como proteínas, lípidos, etc.) y organelos, a través de los lisosomas y está altamente conservado en todos los eucariontes¹⁶². El lisosoma

es el organelo clave para la degradación intracelular^{100, 189}; por medio de la ruta endocítica son dirigidos hacia él, los componentes extracelulares y las proteínas de la membrana plasmática; y a través de la autofagia, llegan al lisosoma los componentes intracelulares¹³⁹ (**Fig.2**).

Específicamente en mamíferos, existen tres tipos de autofagia (**Fig.2**): microautofagia, macroautofagia y la autofagia mediada por chaperonas (CMA). Los tres tipos contribuyen a la degradación lisosomal, pero difieren en el tipo de componentes que eliminan, los mecanismos que contribuyen a dirigir estos componentes hacia el lisosoma y en su regulación^{37,136}.

De manera general, la autofagia participa en la regulación de la síntesis y degradación de proteínas; de esta forma contribuye al mantenimiento de la homeostasis celular y garantiza la renovación continua del proteoma. Adicionalmente, la autofagia tiene un papel esencial en el desarrollo y la diferenciación celular¹⁴³. Otras funciones atribuidas a la autofagia están relacionadas con la adaptación y respuesta de la célula ante cambios ambientales y factores de estrés extracelulares e intracelulares¹¹¹; dichas funciones son más específicas y sólo se llevan a cabo por cierto tipo de autofagia.

2.2.1 La Microautofagia

En este tipo de autofagia, los elementos citosólicos a degradar pueden ser seleccionados de manera inespecífica (proteínas) o específica (organelos). Algunos de los organelos que son eliminados por este mecanismo, son la mitocondria (micromitofagia)¹⁷, el núcleo (micronucleofagia)¹⁰³ y los peroxisomas (microperoxifagia)⁴⁷. En el caso de las levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* y *Hansenula polymorpha*), lo anterior ya se demostró¹³⁴; sin embargo, en células de mamíferos faltan más estudios que confirmen la degradación de dichos organelos a través de la microautofagia.

La captura de los componentes a degradar está mediada por microfilamentos y se da directamente en la membrana lisosomal, a través de invaginaciones o deformaciones (**Fig.2 (ii)**). De esta manera, son introducidos al interior del lisosoma para ser eliminados directamente en las vesículas o pueden ser liberados al medio lisosomal para su degradación^{131, 182, 195}. En todo este proceso se requiere de ATP como fuente de energía¹⁹⁰.

En mamíferos, se sabe muy poco de la participación de la microautofagia en condiciones normales y patológicas. Esto se debe a que actualmente existen pocas herramientas para estudiar este tipo de autofagia¹³⁴ y adicionalmente, se han encontrado pocos genes

homólogos a los de la levadura; pues es en este organismo, en el que más se ha estudiado este proceso y del que mayor información se tiene hasta la fecha.

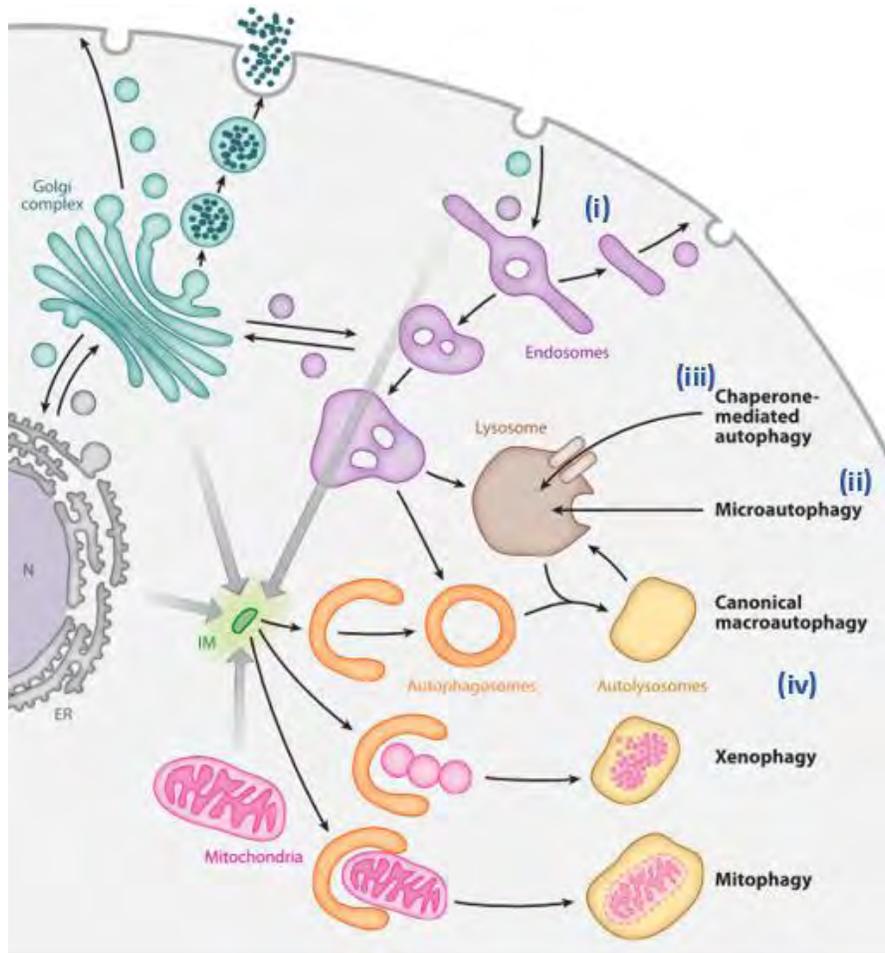


Fig.2. Rutas de degradación en las que participa el lisosoma. Vía endocítica (i), microautofagia (ii), autofagia mediada por chaperonas (iii), macroautofagia general y específica (ejemplos: mitofagia y xenofagia) (iv).

Abreviaturas: ER, retículo endoplásmico; IM, membrana aislada; N, núcleo. Modificado de Mizushima et al. 2011¹³⁹.

2.2.2 La Autofagia mediada por chaperonas (CMA)

En la CMA, los sustratos degradados son proteínas citosólicas solubles que tienen en su estructura secuencias peptídicas relacionadas bioquímicamente con el motivo Lys-Phe-Glu-Arg-Gln (KFERQ)¹⁵. Algunos ejemplos son: enzimas glucolíticas (GAPDH, aldolasa, PGM)⁴⁰, factores de transcripción [c-fos, Pax, factor potenciador específico de miocito 2D (MEF2D)]⁸,²⁴⁸ y proteínas que se unen al calcio (anexinas específicas)³⁹.

Esta vía comienza en el citosol, donde la chaperona HSC70 reconoce a la proteína sustrato (**Fig.3 (i)**). El complejo sustrato-chaperonas y co-chaperonas se dirige a la superficie de los lisosomas, donde se une a las colas citosólicas de los monómeros de LAMP-2A (**Fig.3 (ii)**). La unión del sustrato con el receptor, promueve la multimerización de LAMP-2A para la formación de un complejo de translocación (**Fig.3 (iii)**). Entre este y el siguiente paso, la proteína sustrato es desplegada; posteriormente ésta cruza la membrana, asistida por la HSC70 localizada en el lumen lisosomal (lys-HSC70) (**Fig.3 (iv)**). Una vez dentro del lisosoma, el sustrato se degrada rápidamente (**Fig.3 (v)**) y HSC70 promueve el desensamble del complejo de translocación³⁸ (**Fig.3 (vi)**).

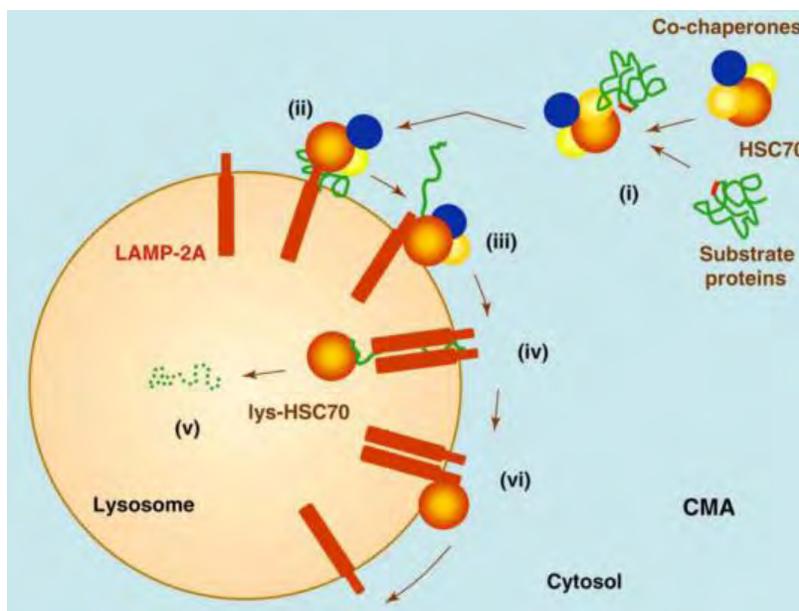


Fig.3. Esquema de la Autofagia mediada por chaperonas. Consultar texto para mayor información. Fuente: *Cuervo, A.M. 2009*³⁸.

En casi todas las células se pueden detectar niveles basales de la CMA, ya que ésta representa una fuente de aminoácidos y contribuye con el control de la calidad de las proteínas. Algunas de las funciones específicas en las cuales participa este tipo de autofagia son: la presentación del antígeno en células dendríticas²⁵⁶, la preservación de la viabilidad neuronal a través de la modulación de los niveles del factor de transcripción MEF2D²⁴⁸ y el control del crecimiento de células tubulares renales por medio de la degradación del factor de transcripción Pax2²⁰⁶.

2.2.3. La Macroautofagia

En este tipo de autofagia se pueden degradar inespecíficamente proteínas del citoplasma y de forma específica, ciertos organelos como la mitocondria (mitofagia)¹⁰⁷, los peroxisomas (peroxifagia)²¹⁹ y los ribosomas (ribofagia)¹⁰⁹; agregados proteicos (agrefagia)²⁰; y patógenos intracelulares (xenofagia)^{5,7}.

La macroautofagia (que de ahora en adelante se denominara -autofagia-) se caracteriza por la presencia de una vesícula de doble membrana, denominada autofagosoma, que contiene en su interior los sustratos a eliminar. Esta vesícula se crea *de novo* y en las primeras etapas de su formación, en la cual es un compartimento primario de doble membrana, es conocida como fagóforo. Posteriormente, éste se expande y comienza a adoptar una forma circular, para dar lugar al autofagosoma (que es una estructura esférica). Después, el autofagosoma es dirigido hacia el lisosoma y una vez que se lleva a cabo su fusión (formando el autofagolisosoma) se degradan los sustratos a través de las hidrolasas lisosomales¹⁶².

A continuación, se describirán cada una de las etapas de la macroautofagia en mamíferos, así como su regulación. Es importante hacer esta distinción, ya que la elucidación de la maquinaria molecular de la macroautofagia proviene principalmente de estudios genéticos en la levadura (a partir de los cuales se descubrieron los genes *ATGs*) y aunque existen elementos homólogos en los mamíferos, también en éstos últimos, hay otros componentes adicionales que son propios de eucariontes superiores¹³⁹.

- Inducción: Es el primer paso de la autofagia y como su nombre lo indica, induce la formación del fagóforo. El complejo que participa está conformado por proteínas relacionadas con la autofagia (*Atg*) y por proteínas relacionadas con las *Atg*¹³⁹ (**Tabla 1** y **Fig.4 (i)**).

Tabla 1. Componentes del complejo de inducción.

	Atg y proteínas relacionadas con Atg	Características
Complejo	ULK1/2 (Puede ser cualquiera de las dos isoformas de esta enzima)	Serina/treonina cinasa
	Atg13	No se ha definido

ULK	FIP200 (también llamada RB1CC1)	Andamio para ULK1/2 y Atg 13
	Atg 101 (también llamada C12orf44)	Interacciona con Atg13

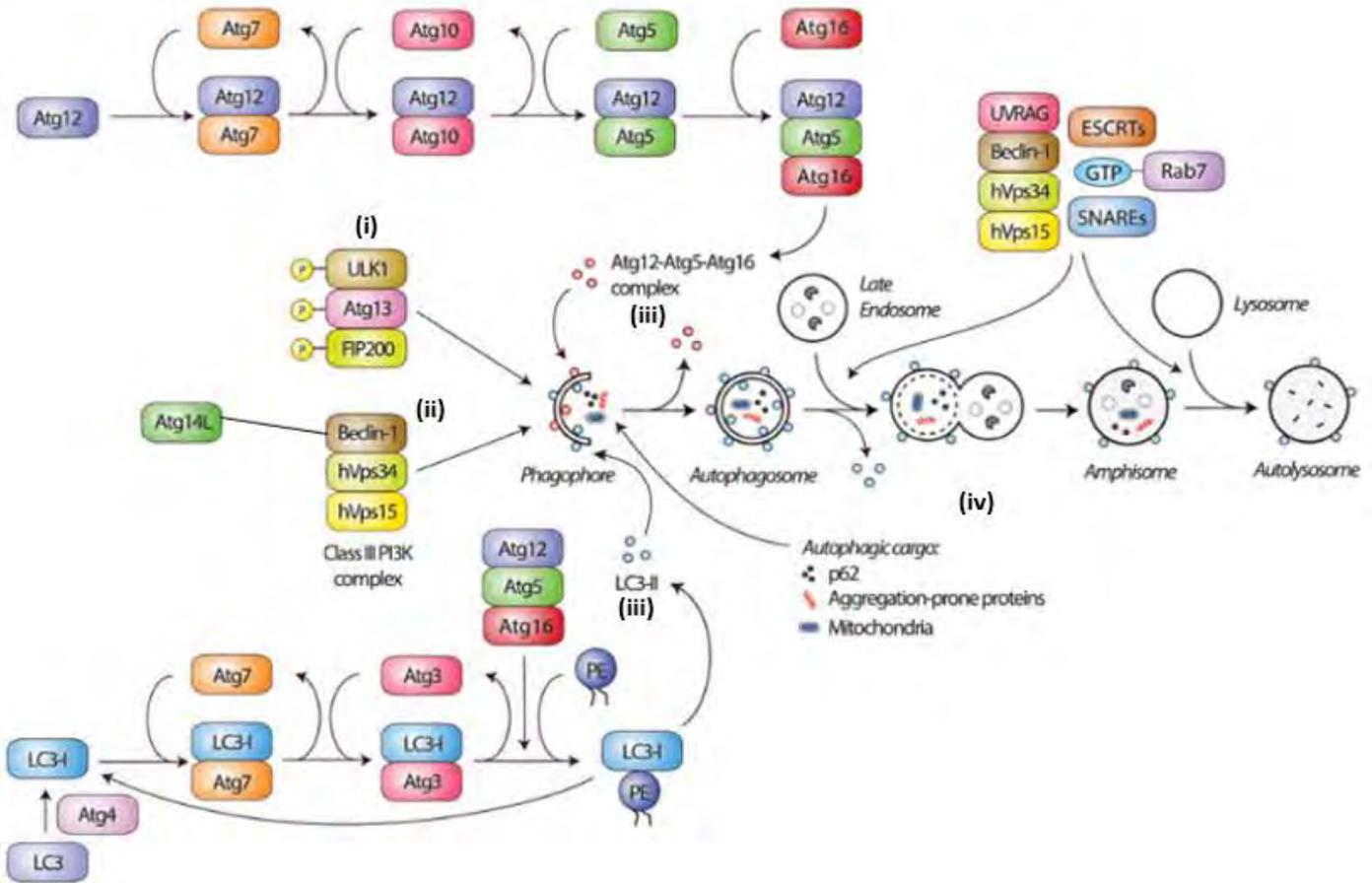


Fig.4. Etapas de la autofagia. Inducción (i), nucleación (ii), elongación (iii), cierre y maduración (que también incluye la fusión del autofagosoma con el lisosoma) (iv). La última etapa, degradación de los sustratos, no se muestra en el esquema. Modificado de *Sarkar. 2013*¹⁹¹.

El complejo ULK es estable y se forma independientemente de las condiciones celulares; sin embargo, su activación depende del estado de la célula y de ciertos factores. Cuando el complejo ULK es activado, se trasloca a ciertas regiones del retículo endoplásmico⁷⁶, denominadas omegasomas, donde se forma el fagóforo. El principal regulador de la inducción de la autofagia es la cinasa mTOR, el cual inhibe su activación. Esta cinasa puede formar dos complejos diferentes, mTORC1 y mTORC2, los cuales tienen diversos elementos. Ambos

complejos están en el centro de una vía de señalización que puede controlar diversas funciones celulares, como la autofagia, la transcripción, la traducción, el crecimiento celular, la proliferación, la biogénesis de ribosomas, la biogénesis mitocondrial y la organización del citoesqueleto, entre otros¹⁰⁶. Específicamente, en el caso de la autofagia, mTORC1 es el complejo más importante debido a que participa directamente en la regulación de este proceso. En condiciones basales, mTORC1 se encuentra unido al complejo de inducción ULK e impide que se lleve a cabo la autofagia; sin embargo, cuando ésta se induce, mTORC1 se disocia del complejo ULK⁸⁷. De esta forma, la cinasa ULK puede fosforilar a otros componentes como Atg13 y FIP200 (dentro del complejo ULK1/2) y comenzar la autofagia¹³⁵ (**Fig.5**). Asimismo, la activación del complejo ULK favorece el reclutamiento del complejo PI3K de clase III, el cual es necesario para el siguiente paso (nucleación) donde inicia propiamente la formación del fagóforo.

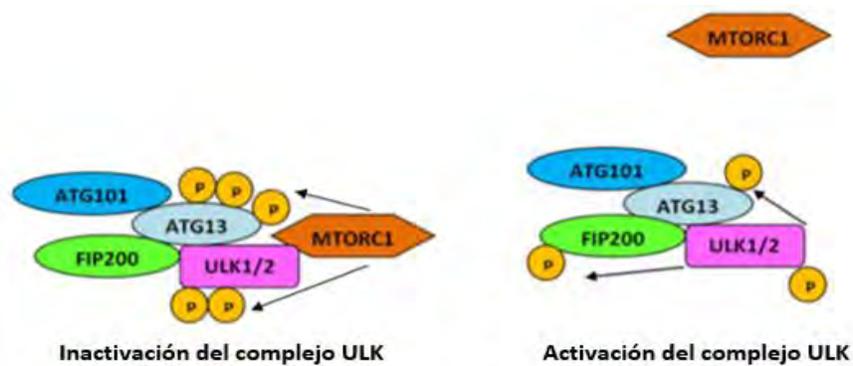


Fig.5. Ilustración de la interacción de mTORC1 con el complejo ULK. Modificado de *Fernández Prieto M. 2016*⁵⁰.

Es importante mencionar que además de mTOR, existen otras moléculas que pueden inducir la autofagia. De manera general, las vías de señalización que activan la autofagia se dividen en dos grupos: dependientes e independientes de mTOR¹⁹¹.

Vías dependientes de mTOR:

- PI3K/Akt/TSC/mTOR (**Fig.6 (i)**)
- AMPK/TSC/mTOR (**Fig.6 (ii)**)
- Rag/mTOR (**Fig.6 (iii)**)

Vías independientes de mTOR:

- La vía dependiente del inositol (**Fig.7 (i)**)
- Ca²⁺/Calpaína (**Fig.7 (ii)**)
- cAMP/EPAC/PLC ϵ (**Fig.7 (iii)**)

- JNK1/Beclina-1/PI3K (Fig.7 (iv))

Adicionalmente a todas las vías que se mencionaron, la inducción de la autofagia también está controlada por diversas familias de factores de transcripción como MITF y FOXO⁵⁶ (Fig.6 (iv)), así como CREB y ATF⁶.

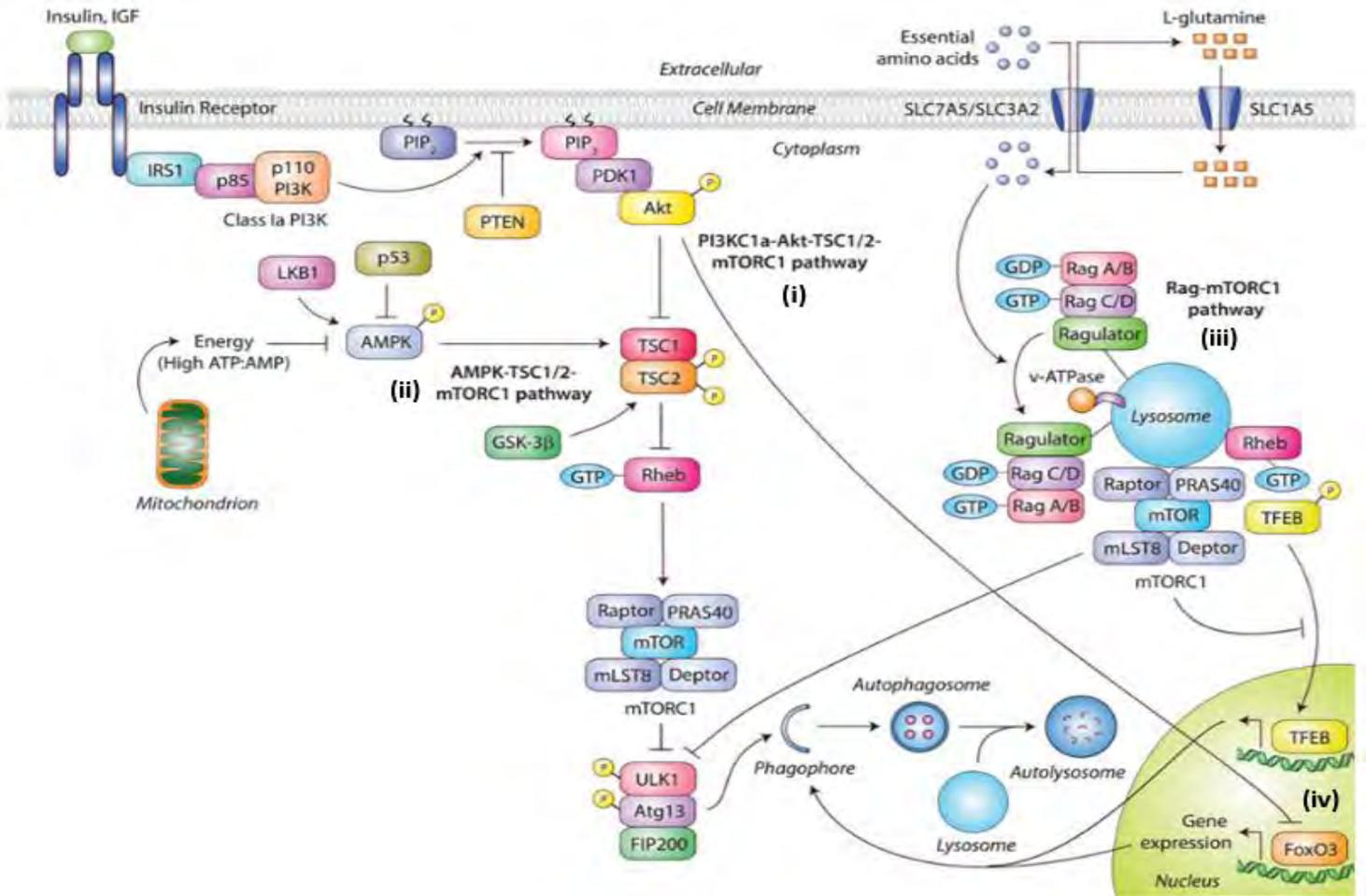


Fig.6. Esquema de la Inducción de la autofagia por vías dependientes de mTOR (i, ii y iii) y por factores genéticos (iv). Modificado de Sarkar. 2013¹⁹¹.

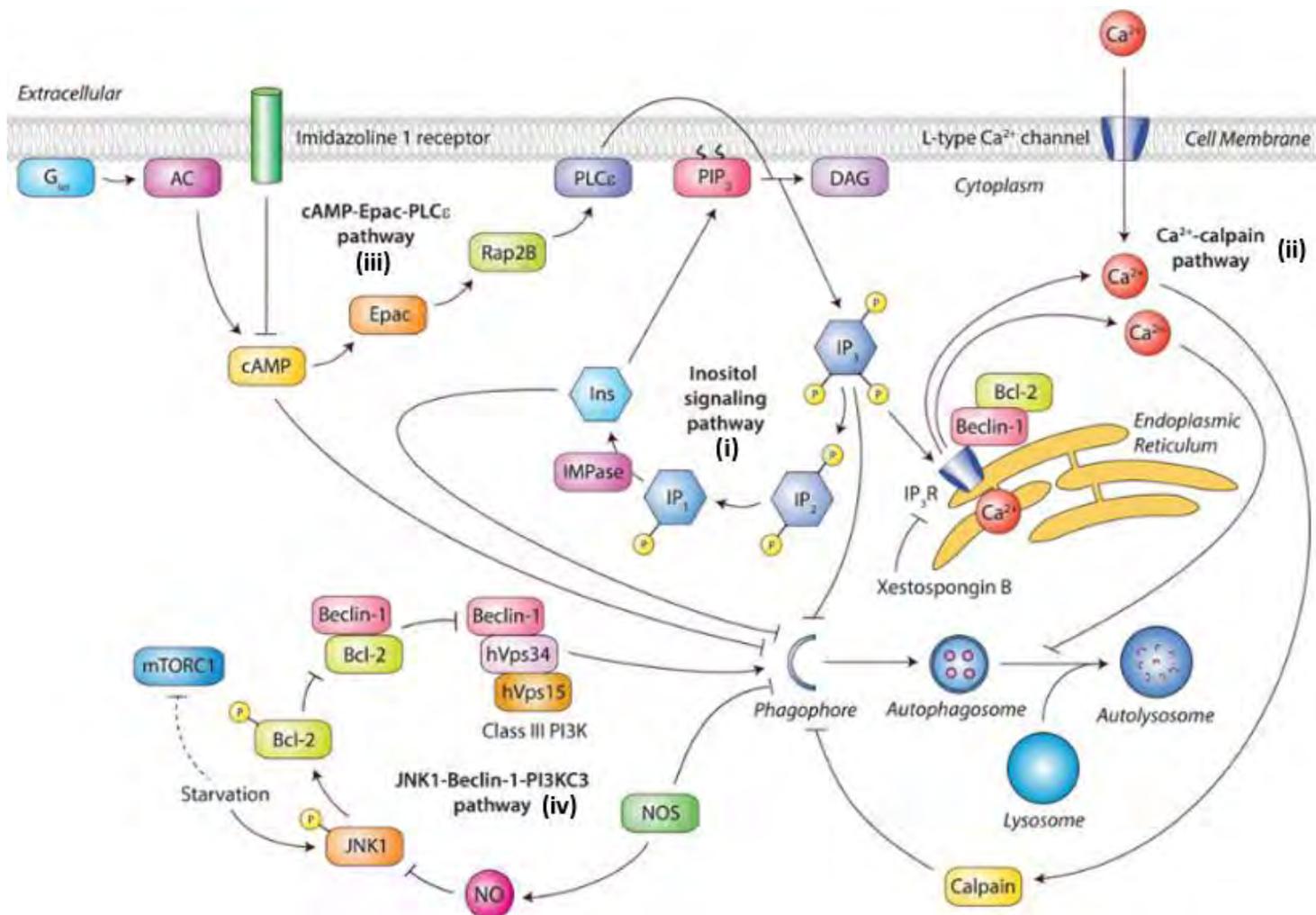


Fig.7. Ilustración de la Inducción de la autofagia por vías independientes de mTOR (i, ii, iii y iv). Modificado de Sarkar. 2013¹⁹¹.

- Nucleación: Corresponde al ensamblaje de la doble membrana del fagóforo, para ello se requiere el complejo PI3K de clase III (PtdIns3K)¹³⁹. El núcleo del complejo PtdIns3K está compuesto por la subunidad catalítica VPS34, por VPS15 y por Beclina^{46,75,96} (**Tabla 2**). Este complejo produce inositol trifosfato (PI3P), el cual es un fosfolípido que desempeña una importante función como mediador de señales intracelulares y se localiza en la membrana del fagóforo. Existen diversos complejos PtdIns3K, todos contienen los elementos centrales (VPS34, VPS15 y Beclina 1), pero difieren en sus componentes adicionales. Dichos componentes actúan como moduladores y se unen al complejo PtdIns3K a través de Beclina

1, para determinar sus papeles específicos durante la autofagia (activación o inhibición)²⁵². Por esta razón, Beclina 1 es considerada la subunidad reguladora⁹⁶.

Tabla 2. Componentes del complejo de nucleación.

Complejo PtdIns3K/PI3K (También llamado Complejo VPS34 clase III)	Elementos centrales del complejo	Atg y proteínas relacionadas con Atg	Características
		VPS34 (también llamada PIK3C3)	Fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)
VPS15 (también llamada PIK3R4)	Serina/treonina cinasa		
Beclina 1	Componente del complejo PI3K		
ATG14L (también llamada Barkor)	Subunidad específica relacionada con la autofagia		

El complejo PtdIns3K mejor caracterizado contiene a ATG14L y es esencial en la macroautofagia, pues está involucrado en la formación del fagóforo⁷⁵ (**Fig.4 (ii)**). En condiciones basales, la mayor parte de ATG14L se encuentra dispersa por el citosol; pero tras la activación de la autofagia, ATG14L se ubica en el retículo endoplásmico y forma acúmulos en la membrana del fagóforo¹³⁹. Se cree que ATG14L se une directamente al PI3P (que se encuentra en la membrana del fagóforo), y debido a esta unión es capaz de detectar y mantener la curvatura de la membrana, que posteriormente dará lugar al autofagosoma⁵⁰. Un segundo complejo PtdIns3K, que regula positivamente a la macroautofagia, contiene a la proteína UVRAG en lugar de ATG14L¹¹⁵. Tanto ATG14 y UVRAG, compiten por la unión con PIK3C3 y por ello participan en distintas etapas de la autofagia. El complejo ATG14- BECN1-PIK3C3-PIK3R4, actúa al inicio de la formación del fagóforo; mientras que el otro complejo, UVRAG-Beclin1-PIK3C3- PIK3R4, interviene en la maduración del autofagosoma⁵⁰ (**Fig.4 (iv)**).

En relación con el origen de la membrana del fagóforo, actualmente existen dos modelos: el primero es el de maduración y propone que las membranas derivan de un organelo²² como el retículo endoplásmico⁶⁸, la mitocondria⁶⁵ o la membrana plasmática¹⁷⁴. El segundo plantea

que la membrana se sintetiza *de novo*, a partir de los depósitos de la proteína Atg9¹²⁶. Dicha proteína se localiza en el trans- Golgi network (TGN) y en los endosomas tardíos y cuando se lleva a cabo el ensamblaje del fagóforo, se cree que actúa como “acarreadora de membranas”^{69,155} e interviene en un proceso cíclico dirigiendo dichas membranas desde el TGN hasta el sitio de formación del fagóforo. Estos dos modelos no son mutuamente excluyentes y lo más probable es que ambos sean utilizados durante la autofagia.

Otras moléculas que también regulan la nucleación son MTMR3 y MTMR14/Jumpy. Estas enzimas se encargan de desfosforilar al PI3P (generado por el complejo PtdIns3K) y así, modulan negativamente la formación y el tamaño del fagóforo⁵⁰.

- **Elongación:** Se refiere a la expansión del fagóforo y ocurre simultáneamente a la nucleación⁵⁰. En este proceso participan dos sistemas de conjugación tipo ubiquitina (UBL): el sistema Atg12 y el sistema LC3 ¹³⁹ (**Tabla 3 y Fig.4 (iii)**).

Sistema Atg12: Involucra la formación del complejo Atg12-Atg5-Atg16L1/2, el cual se asocia a la parte externa de la membrana del fagóforo, pero se disocia una vez que ha terminado la formación del autofagosoma. Atg12 es activada por Atg7 (enzima E1) y se transfiere a Atg10 (enzima E2), posteriormente forma un conjugado con Atg5, el cual interactúa con Atg16L1/2 y esto da lugar a un complejo multimérico^{54,55}. El sistema Atg12 no tiene enzima de desconjugación y por ello, este complejo (Atg12-Atg5-Atg16L1/2) se forma independientemente de las condiciones celulares¹³⁹.

El sistema LC3: Se basa en la modificación de LC3 mediante la lipidación con fosfatidiletanolamina (PE). LC3-PE se sitúa tanto en la parte externa como interna de la membrana del fagóforo y se mantiene en el autofagosoma hasta su unión con el lisosoma^{22,214}. LC3 se sintetiza como precursor con secuencias adicionales de aminoácidos en su extremo carbonilo (proLC3) y es procesada por la cisteín-proteasa, Atg4 ^{88, 95}. La forma LC3 resultante, denominada LC3-I (glicina expuesta en región C-terminal), se activa por Atg7 (enzima E1) y se transfiere a la Atg3 (enzima E2). Después, LC3-I se une de manera covalente a un fosfolípido de membrana, fosfatidiletanolamina (PE)⁷⁴, para dar lugar a LC3-II y finalmente éste último se ensambla en la membrana del fagóforo. A diferencia del otro sistema de conjugación, la lipidación de LC3 se regula positivamente cuando se activa la autofagia¹³⁸.

Una de las funciones específicas de LC3-II, se da durante la eliminación de agregados proteicos ubiquitinados, ya que éste interactúa con las proteínas SQSTM1/p62 y optineurina (OPTN) (ambas reclutan sustratos ubiquitinados), y así, incorpora estos agregados al autofagosoma^{20, 157, 227}.

Tabla 3. Sistemas de conjugación involucrados en la elongación.

Sistema Atg12		Sistema LC3	
Atg y proteínas relacionadas con Atg	Características	Atg y proteínas relacionadas con Atg	Características
Atg12	Proteína tipo ubiquitina, se conjugaba con Atg5	LC3-I	Proteína tipo ubiquitina, se conjugaba con PE
Atg7	Enzima similar a E1	Atg7	Enzima similar a E1
Atg10	Enzima similar a E2	Atg3	Enzima similar a E2
Atg5	Conjugada por Atg12	Atg4	Se une a LC3-I, es una enzima de desconjugación (hidrolasa)
Atg16L1/2	Homodímero, interactúa con ATg5		

Los dos sistemas de conjugación están estrechamente relacionados. Ambos tienen a la proteína Atg7 como enzima tipo E1; de hecho, la unión de Atg7 con LC3-I o Atg12 se da de manera mutuamente excluyente⁹⁰. Adicionalmente, el complejo Atg12-Atg5-Atg16L actúa como una ligasa similar a E3 e interviene en la unión de LC3-I a PE^{55,66}.

- Cierre y Maduración: Respecto al cierre del autofagosoma, hasta el momento, se ha identificado que principalmente la maquinaria del ESCRT participa en este proceso¹⁷⁰. La maduración involucra el transporte del autofagosoma hacia los lisosomas y la fusión entre ellos, lo cual da lugar al autolisosoma. LC3-II actúa como un adaptador Rab e integra a los autofagosomas que están totalmente formados, a la red de tráfico de membranas¹⁶⁷. Éstos son desplazados a través esa red (de manera dependiente de microtúbulos¹⁴¹) con la finalidad de dirigirse hacia los lisosomas. A menudo, la macroautofagia converge con la ruta endocítica

y por esta razón, antes de la fusión entre el lisosoma con el autofagosma, este último puede unirse con endosomas tardíos y cuerpos multivesiculares, para dar origen a los anfisomas^{16, 220} (**Fig.4 (iv)**). Durante el evento de fusión, las proteínas SNARE (cuya función principal es facilitar la unión entre vesículas) son las que dirigen principalmente este proceso. Específicamente, la proteína Vti1b participa en la fusión de los autofagosomas con los cuerpos multivesiculares⁹; mientras que VAM7, VAM9 y la syntaxina 17, están involucradas en la fusión entre el autofagosoma y el lisosoma^{45,57}. Otras moléculas involucradas en esa etapa, son las proteínas Rab (Rab 7,11,22 y 24), las cuales se encargan del reconocimiento inicial entre las vesículas que vayan a unirse y la maquinaria del ESCRT ^{79,116} **Fig.4 (iv)**). Después del evento de fusión, conforme va madurando el autofagolisosoma, éste se va acidificando; ya sea por el pH ácido del lisosoma o por la bomba de protones que contiene el autofagosoma en su membrana externa⁴⁴.

- Degradación de los sustratos: Las condiciones ácidas del autofagolisosoma (pH 4.5-5.0), permiten el óptimo funcionamiento de las enzimas hidrolíticas para llevar a cabo la degradación de sus componentes. Algunas moléculas que son obtenidas en esta última etapa, se exportan al citoplasma a través de permeasas lisosómicas para que la célula las utilice en procesos biosintéticos o para generar energía²⁴⁴.

Además de las funciones generales en las cuales interviene la autofagia, y que se mencionaron anteriormente, este tipo de autofagia también participa en la respuesta de la célula ante diversos factores de estrés (extracelulares e intracelulares)¹¹¹; y por ello se activa cuando hay disminución o ausencia de nutrientes, de insulina, de otros factores de crecimiento, bajo condiciones de hipoxia y ante el estrés del retículo endoplásmico¹⁶².

3. La Autofagia y su relación con las enfermedades neurodegenerativas

La relación entre el proceso de autofagia y las enfermedades de AD, PD, HD y ALS surge principalmente, a partir de los siguientes hallazgos:

- La autofagia es importante para el mantenimiento de la homeostasis neuronal.

Las neuronas al ser células postmitóticas, pueden ser particularmente sensibles a la acumulación de agregados proteicos o de compuestos citosólicos dañados²²¹, debido a que no pueden eliminarlos por medio de la división celular. Por esta razón, es fundamental que las neuronas mantengan mecanismos de control de calidad como la autofagia, para respaldar su viabilidad y funcionalidad a largo plazo. Adicionalmente, en modelos murinos, en los cuales se inactivan algunos de los genes involucrados en la formación del autofagosoma (*ATG5*, *ATG7*), se observa una degeneración axonal debido a la acumulación de agregados proteicos intraneuronales, así como la muerte prematura^{67,98,99}.

- La autofagia puede tener diversos efectos en las enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas como la AD, PD, HD y ALS, pertenecen a un subgrupo de patologías relacionadas con defectos en la conformación de ciertas proteínas (proteínopatías); esto favorece su organización en estructuras oligoméricas y posteriormente en agregados, los cuales son tóxicos para las neuronas. Se ha demostrado que al adoptar esta conformación, el único mecanismo capaz de degradar dichos sustratos es la autofagia⁹⁷. También, en todas estas proteínopatías, se han identificado un gran número de vesículas autofágicas, tanto en las neuronas de pacientes, como en los modelos animales²¹². Esto podría evidenciar que la disfunción en la autofagia puede contribuir en el proceso neurodegenerativo. De hecho, diversos estudios han señalado que cada enfermedad neurodegenerativa se relaciona con defectos en diferentes etapas de la autofagia, y estos representan un mecanismo patológico secundario¹⁵¹. Considerando todo lo anterior, existe un escenario complejo, donde la autofagia puede tener un papel dual en las enfermedades neurodegenerativas; por un lado, puede promover la degradación de las proteínas mal plegadas, pero a su vez, su desregulación perturba la homeostasis proteica y contribuye a la progresión de la enfermedad²²⁸.

-La inducción de la autofagia como mecanismo de neuroprotección en enfermedades neurodegenerativas.

Se cree que los agregados proteicos contribuyen al daño de los organelos, la disfunción sináptica y la degeneración neuronal; es por ello que su eliminación, se ha sugerido como un enfoque terapéutico potencial para las enfermedades neurodegenerativas¹³. En la mayoría de los modelos animales (de estas enfermedades neurodegenerativas), la inducción de la autofagia reduce los niveles de las proteínas tanto solubles como en su forma de agregados y se asocia con efectos benéficos^{26,34,183,194,207,237}. Por esta razón, en el contexto de dichas enfermedades, la inducción de la autofagia como una respuesta neuroprotectora, ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica²¹².

A continuación, se describe el impacto de las alteraciones en el proceso de autofagia en las enfermedades de AD, PD, HD y ALS.

3.1. La Enfermedad de Alzheimer (AD)

Se manifiesta principalmente por pérdida de la memoria, así como el deterioro de otras capacidades mentales, causadas por la neurodegeneración progresiva en la zona del cerebro basal anterior y en el hipocampo. Esta neurodegeneración es ocasionada por la acumulación de proteínas mal plegadas, alteraciones en los procesos inflamatorios y daño por estrés oxidativo¹⁶⁸.

Existen dos características histopatológicas en el cerebro de los pacientes con AD, los ovillos neurofibrilares (NFT) y las placas seniles. Los primeros, son conglomerados intraneuronales, formados por pequeñas fibrillas entrelazadas, debido a la hiperfosforilación de la proteína tau; mientras que las segundas, se ubican en el espacio extracelular y resultan de la deposición del péptido β -amiloide ($A\beta$)¹⁹⁷. Este último se genera a partir de la escisión de la proteína precursora amiloide (APP) y durante este proceso primero participa la β -secretasa y posteriormente, el complejo de la γ -secretasa⁸⁵.

La autofagia tiene un papel muy importante en la eliminación de los agregados de $A\beta$ y la proteína tau. En las primeras etapas de la AD, se activa la autofagia debido al estrés oxidativo del retículo endoplásmico y por el daño mitocondrial, lo cual permite la degradación de esas proteínas; sin embargo, conforme avanza la enfermedad, esta vía lisosomal no puede

compensar la acumulación de los agregados proteicos y esto conlleva a un incremento de los autofagosomas en las neuritas distróficas²⁰⁰. Esta alteración en la autofagia, contribuye a la generación de A β , ya que en el interior de los autofagosomas se puede encontrar APP (sustrato de la autofagia^{32,121,257}) y además, las membranas de estas vesículas autofágicas son ricas en presenilina 1, un componente del complejo γ -secretasa que segmenta a la APP. Por esta razón, los autofagosomas localizados en las neuritas distróficas se convierten en un importante reservorio intracelular del péptido A β ^{152,154,250}.

Existen ciertas mutaciones relacionadas con la AD y se ha identificado que los cambios que presentan las proteínas de esos genes pueden alterar la autofagia⁶⁰. Adicionalmente, en los pacientes con AD, se han encontrado alteraciones en los niveles de beclina 1, una proteína importante en el proceso de autofagia. En la tabla 4, se explica a detalle, cómo estos factores (mutaciones en algunos genes y disminución de beclina 1) intervienen en el funcionamiento de esta vía catalítica.

Tabla 4. Alteraciones de la autofagia en la AD.

Proteína (Gen)	Función en la autofagia	Alteración en la autofagia
A β (<i>APP</i>)	No descrita	Altera la membrana del autofagosoma y esto desencadena la liberación de enzimas hidrolíticas en el citoplasma, que pueden mediar la muerte celular ^{153, 247}
Tau (<i>MAPT</i>)	Participa en el transporte de los autofagosomas, estabilizando los microtúbulos ¹¹⁹	Al estar hiperfosforilada: -Interfiere en el transporte de vesículas autofágicas en el axón ^{25,123} -Se une a las membranas lisosómicas y altera su permeabilidad ^{163, 236}
Presenilina 1 (<i>PSEN1</i>)	Tiene un papel muy importante en la acidificación de los lisosomas (esencial para la activación de las proteasas) ¹⁵⁰	Las mutaciones ligadas a AD, ocasionan una pérdida de la acidificación lisosómica y por lo tanto, de la degradación lisosomal ¹⁰⁹ ; esto genera la acumulación de autofagolisosomas cargados con material no digerido (agregados proteicos) ²⁴²

Apo-E (APOE)	No descrita	Potencia la desestabilización y la permeabilización de la membrana lisosomal mediada por A β ^{92,93}
Beclina 1 (BECN1)	Interviene en la etapa de inducción, al ser parte del complejo PtdIns3K	La disminución de los niveles de esta proteína ¹⁸⁵ , puede ser una de las primeras causas de la desregulación de la autofagia en la AD

En conjunto, diversos factores como la acumulación temprana de agregados proteicos, las mutaciones en ciertos genes que ocasionan déficits en la degradación de los componentes de las vesículas autofágicas (AV) (**Tabla 4**), y que a su vez, generan una acumulación masiva de AV inmaduras²¹²; hacen que en la AD, se presenten alteraciones principalmente en la primera y última etapa de la autofagia⁶³ (**Fig.9**).

3.2. La Enfermedad de Parkinson (PD)

Se caracteriza por bradicinesia (movimiento lento), rigidez (aumento del tono muscular) y temblor; aunque también pueden presentarse alteraciones en las funciones cognitivas y del sistema nervioso autónomo. La PD se caracteriza por la pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal y en aquellas que sobreviven, se presentan agregados proteicos compuestos principalmente por la proteína α -sinucleína (α -syn), denominados cuerpos de Lewy (LB)¹¹⁰.

La α -syn puede ser degradada tanto por la CMA como por la macroautofagia^{232,237}; sin embargo, cuando presenta mutaciones, adquiere una función tóxica y bloquea los receptores de la CMA³⁷, disminuyendo de esta forma, la actividad de dicha vía. Adicionalmente, aunque la macroautofagia degrada a la α -syn mutada, en la PD puede haber una sobreexpresión de la α -syn silvestre o esta puede sufrir modificaciones postraduccionales, lo cual la hace propensa a formar agregados proteicos²¹¹. Lo anterior explica una parte de la patogénesis de la α -syn en la PD, la cual resulta del efecto combinado de la degradación defectuosa de dicha proteína y su acumulación en agregados tóxicos. Todo eso hace que la célula sea más susceptible a diversos factores que generen estrés y finalmente puede desencadenar la muerte celular^{4,37}.

En la PD, también se presentan mutaciones en ciertos genes (**Tabla 5**); algunos de ellos tienen un papel directo en la vía de la autofagia, mientras que otros, pueden exhibir una ganancia o pérdida de función y contribuir al deterioro de esta vía lisosomal.

Tabla 5. Alteraciones de la autofagia en la PD.

Proteína (Gen)	Función en la autofagia	Alteración en la autofagia
α -syn (<i>PARK1</i> , también conocido como <i>PARK4</i> o <i>SNCA</i>)	No descrita	Las inclusiones de esta proteína afectan la fusión de los autofagosomas con los lisosomas, así como la maduración de los autofagolisosomas ²¹⁵
GBA (<i>GBA</i>)	No descrita	Altera la función lisosomal y así, impide que se degrade la α -syn ¹²⁸
ATP13A2 (<i>ATP13A2</i> , también conocido como <i>PARK9</i>)	No descrita	Afecta la función del lisosoma: altera su acidificación, disminuye el procesamiento y actividad de las enzimas lisosómicas. Esto reduce la degradación de los sustratos y genera la acumulación de autofagosomas ⁴²
Parkina (<i>PARK2</i>)	Participan en la eliminación de las mitocondrias dañadas a través de la autofagia (mitofagia) ^{145, 213,235}	Al presentar mutaciones, impiden el buen funcionamiento de la mitofagia, y esto genera una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual daña a las neuronas ¹⁷¹
PINK1 (<i>PARK6</i>)		
DJ-1 (<i>PARK7</i>)	Involucrada en la eliminación de las mitocondrias dañadas ²¹⁷ , en una vía distinta a Parkina y PINK1	Causa fragmentación mitocondrial y acumulación de autofagosomas ²¹⁷
LRRK2 (<i>PARK8</i> , también conocido como <i>LRRK2</i>)	No descrita	-Impide el tráfico de vesículas autofágicas a través de la interacción con Rab1 ²⁴³ -En la mitofagia, al interactuar con Beclina 1, altera este proceso ³³

Todas las alteraciones de la autofagia en la PD que se han mencionado, producen fallas particularmente, en la etapa de reconocimiento de los sustratos (mitofagia) y en la degradación de los diversos componentes de las vesículas autofágica (por alteraciones en el lisosoma)⁶³ (**Fig.9**); así como el bloqueo de la CMA.

3.3. La Enfermedad de Huntington (HD)

Es una enfermedad autosómica dominante, causada por una mutación en el gen de la proteína Huntingtina (mHtt). A diferencia de la AD y de la PD, que generalmente se presentan a una edad avanzada, la HD tiene un inicio típico entre los 35 y 44 años. La neurodegeneración se presenta mayoritariamente en el cuerpo estriado y se producen alteraciones psiquiátricas y motoras, como movimientos exagerados de las extremidades y aparición de muecas repentinas⁶⁰.

El mecanismo de neurodegeneración en la HD no está completamente definido, pero se cree que éste podría estar relacionada con la escisión de la mHtt. El gen de esta proteína contiene repeticiones múltiples de nucleótidos CAG que codifican para glutamina (Q) y en condiciones normales puede haber hasta 35 repeticiones. Cuando aumenta este número, se incrementan los fragmentos de poliglutamina (pQ) y esto propicia la interacción entre ellos (por medio de puentes de hidrógeno) para formar agregados proteicos, que pueden localizarse en el citoplasma y en el núcleo de las neuronas afectadas¹⁸⁷. Se ha demostrado que en la HD, los agregados proteicos citoplásmicos de mHtt (pero no las inclusiones intranucleares⁷⁸) pueden ser eliminados a través de la autofagia⁸⁰. En la **tabla 6**, se explica la función de la Htt en la autofagia y cómo al presentar mutaciones, ésta se ve afectada en la HD.

Tabla 6. Alteraciones de la autofagia en la HD.

Proteína (Gen)	Función en la autofagia	Alteración en la autofagia
Huntingtina (Htt)	-Participa en el reconocimiento de los componentes a eliminar durante la autofagia selectiva (mitofagia, agregofagia) ^{129, 156} -Interviene en el tráfico y fusión vesicular ²⁸	-Al presentar las extensiones de pQ, impide el reconocimiento eficiente de los elementos a degradar por parte de los autofagosomas ¹²⁹ -La mHtt no permite que dichos procesos se realicen correctamente ²⁸

Así, las etapas que son afectadas en el proceso de autofagia en la HD y que ocasionan la acumulación de mHtt, son el reconocimiento de los componentes a degradar, el tráfico de los autofagosomas y su fusión con los lisosomas⁶³ (**Fig. 9**).

3.4. La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS)

Se manifiesta por debilidad y atrofia muscular, espasticidad (tensión muscular), parálisis, en algunos casos demencia¹²⁷ y en etapas más avanzadas hay insuficiencia respiratoria. Por lo general, esta enfermedad se presenta entre los 35 y 50 años.

La ALS es causada por la degeneración de las motoneuronas en la médula espinal, el tronco encefálico y la corteza motora⁶⁰, debido a múltiples eventos patológicos, como el estrés oxidativo, la excitotoxicidad del glutamato, la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial, alteraciones del citoesqueleto, anomalías en los factores de crecimiento y agregación de proteínas (principalmente de la superóxido dismutasa 1 mutada (mSOD1) y de la proteína de unión TAR-ADN 43(TDP-43))²¹².

En la ALS existen mutaciones en ciertos genes (**Tabla 7**), los cuales se ha identificado tienen un impacto negativo en la autofagia.

Tabla 7. Alteraciones de la autofagia en la ALS.

Proteína (Gen)	Función en la autofagia	Alteración en la autofagia
SOD1 (SOD1)	No descrita	mSOD1 se asocia con el complejo Beclin 1 / BCL-XL y desestabiliza esta interacción inhibitoria, lo cual puede alterar los niveles de la autofagia ¹⁴⁶
VCP (VCP)	Esencial en la maduración de autofagosomas que contienen componentes ubiquitinados ²⁴⁶	-Afecta la maduración de esas vesículas autofágicas ²⁴⁶
SQSTM1/p62 (SQSTM1)	Son receptores autofágicos, se unen a los componentes a degradar y permiten que éstos se incorporen al autofagosoma ^{48,130,241}	-Las mutaciones en SQSTM1 / p62 se han asociado con una falla en la degradación de SOD1 y TDP-43 mutadas ^{59,216}
Optineurina (OPTN)		-Las mutaciones en OPTN inhiben su capacidad para reclutar LC3 a mitocondrias dañadas e inducir la mitofagia ²⁴⁴ ; además, interfieren en su función de vincular LC3 a la miosina VI, lo cual es necesario para el tráfico de vesículas autofágicas ²²⁴
C9ORF72 (C9ORF72)	-Interactúa con los receptores de autofagia SQSTM1 / p62 y OPTN ¹⁹⁸	-Afecta en el reconocimiento e incorporación de los elementos citosólicos a degradar en los autofagosomas , así como en la maduración de

	-Está involucrado en la maduración de los autofagosomas ^{165,199}	estas vesículas autofágicas ¹⁹⁸
TBK1 (<i>TBK1</i>)	Fosforila a OPTN para promover la mitofagia eficiente ¹⁷⁸	Las mutaciones de TBK1, disminuyen la unión de ésta a OPTN y por lo tanto, se reduce la depuración de las mitocondrias disfuncionales ¹⁷⁸
CHMP2B (<i>CHMP2B</i>)	Forma parte de la maquinaria del ESCRT, por lo que participa en la formación del autofagolisosoma	Al alterar la creación de los autofagolisosomas, esto genera la acumulación de agregados proteicos ¹⁰⁸
Dinactina (<i>DCTN1</i>)	Tiene una función esencial en el tráfico de los autofagosomas hacia los lisosomas	Las mutaciones en esta proteína, disminuyen la producción de autofagolisosomas y por lo tanto, hay un incremento en los autofagosomas, debido a que no se pueden degradar ^{104,172}

Por lo tanto, la mayoría de las etapas de la autofagia presentan alteraciones en la ALS⁶³ (**Fig. 9**). Por ejemplo, incremento en la inducción, alteraciones en el reconocimiento de los sustratos a degradar, en el tráfico de los autofagosomas, en la fusión de éstos con los lisosomas y en la maduración de las vesículas autofágicas.

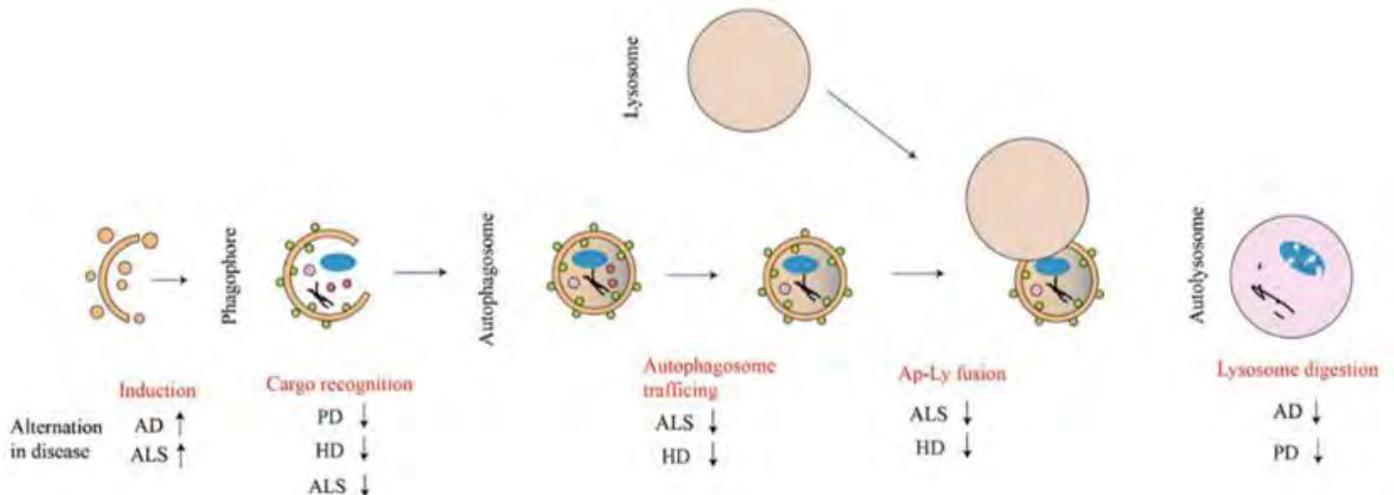


Fig.8. Esquema de las etapas de la autofagia en donde se presentan alteraciones en las enfermedades de AD, PD, HD y en la ALS. Las flechas indican si hay aumento o disminución. Modificado de *Guo et al. 2017*⁶³.

4. Reguladores de la autofagia con potencial terapéutico reportados durante los años 2010 a 2017.

A continuación, se resumen en las **tablas 8 a 11** los reguladores de la autofagia en las distintas enfermedades revisadas.

4.1. La AD

Tabla 8

Modulador	Mecanismo	Estudios Preclínicos		Ensayos Clínicos	Efecto	Referencia
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>			
3DBO	Activa a mTOR	No reportados	Ratón (<i>APP/PSEN1</i>)	No registrados	-Reduce los niveles de A β y evita el déficit cognitivo similar presentado en la AD	Wei et al. (2012) ²³⁸
Curcumina	-Inhibe a mTOR (a través de la vía PI3K/Akt/mTOR) -Interviene en la estabilidad de la membrana lisosomal	No reportados	Ratón (<i>APP/PSEN1</i>)	Fase II	-Tolerancia buena, no se demostró eficacia -Atenúa la generación de A β	Ringman et al. (2012) ¹⁸¹ NCT00099710 Wang et al. (2014) ²³³
Idalopirdine (Lu AE58054)	Antagonista de 5-HT ₆ R (un activador de mTOR)	No reportados	No reportados	Fase II Fase III	-Mejora las funciones cognitivas en pacientes con AD moderado, tratados con donepezilo (inhibidor de colinesterasa) -No se demostró eficacia en pacientes con AD leve a moderado, tratados con donepezilo	Wilkinson et al. (2014) ²⁴⁰ NCT01019421 NCT02079246 (2017) ¹⁴⁹
Latrepirdina (Dimebon®)	-Inhibe a mTOR -Estabiliza la membrana mitocondrial y la función de ese organelo -Inhibe a las calpaínas, lo cual estimula la formación del autofagosoma	No reportados	Ratón (<i>APP</i>)	Fase III	-No se demostró eficacia -Atenúa la acumulación de A β y mejora el aprendizaje	NCT00912288 (2012) ¹⁴⁷ Steele et al. (2013) ²¹⁰

Metformina	Inhibe a mTOR, a través de la activación de AMPK	Cultivos primarios de neuronas corticales (<i>MAPT</i>) Células SH-SY5Y (<i>BACE1</i>)	Ratón (<i>APP/PSEN1</i>)	Fase II	<p>-Reduce la fosforilación de tau</p> <p>-Aumenta la generación de Aβ (Promueve escisión de APP)</p> <p>-Incrementa la acumulación de autofagosomas</p> <p>-No se encontraron diferencias entre placebo y la metformina</p>	<p>Kickstein et al. (2010)⁹²</p> <p>Son et al. (2016)²⁰⁵</p> <p>NCT01965756 (2017)¹⁴⁸</p>
Rapamicina	Inhibe a mTOR	No reportados	<p>Ratón (<i>APP</i>)</p> <p>Ratón (<i>APP/PSEN1/MAPT</i>)</p> <p>Ratón (<i>APP/PSEN1/MAPT</i>)</p> <p>Ratón (<i>MAPT</i>)</p> <p>Ratón (<i>MAPT</i>)</p>	No registrados	<p>-Previene los déficits cognitivos y reduce los niveles de Aβ</p> <p>-Mejora la memoria y aprendizaje y reduce la patología asociada a Aβ y tau</p> <p>-Mejora los déficits cognitivos y reduce las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, antes pero no después, de la formación de estas placas y ovillos</p> <p>-Reduce los ovillos neurofibrilares, hay una menor hiperfosforilación de tau y disminuye los niveles de tau insoluble</p> <p>-Protege a la corteza entorrinal y la proyección de la vía perforante (áreas importantes para la memoria a largo plazo) de la neurodegeneración mediada por tau</p>	<p>Spilman et al. (2010)²⁰⁷</p> <p>Caccamo et al. (2010)²⁶</p> <p>Majumder et al. (2011)¹²⁴</p> <p>Ozcelik et al. (2013)¹⁵⁸</p> <p>Siman et al. (2015)²⁰³</p>

Resveratrol y Análogos (RSVA314 y RSVA405)	Inhibe a mTOR, a través de la activación de AMPK	Neuronas primarias de ratón (<i>APP</i>) Diversas líneas celulares (<i>APP</i>)	Ratón (<i>APP/PSEN1</i>)	Fase II	-Promueve la eliminación de A β intracelular -Reduce los depósitos de A β en la corteza -Promueve la eliminación de A β intracelular -Seguro, tolerancia buena	Vingtdoux et al. (2010) ²³¹ Vingtdoux et al. (2011) ²³⁰ Turner et al. (2015) ²²⁵ NCT01504854
SB-742457	Antagonista de 5-HT ₆ R	No reportados	No reportados	Fase II	-Seguro, tolerancia buena y los resultados indican que podría ser eficaz para la AD	Maher-Edwards et al. (2010) ¹²²
AUTEN-67	Inhibidor específico de MTMR14 (fosfatasa que impide la formación vesículas autofágicas)	No reportados	<i>Drosophila</i> Pez Cebra y Ratón Ratón (<i>APP</i>)	No registrados	-Incrementa el número de vesículas autofágicas -Aumenta la autofagia -Disminuye los niveles de A β	Papp et al. (2016) ¹⁶⁰
Litio	Inhibe a la IMPasa y reduce los niveles de Inositol	No reportados	Ratón (<i>APP/PSEN1</i>) Ratón (<i>MAPT</i>)	Fase II	-Reduce las concentraciones de p-Tau en el LCR, mejora el rendimiento en la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la AD y en tareas de atención. Tiene tolerancia buena -Atenúa la producción de A β y la formación de placas seniles, mejora el aprendizaje espacial y la memoria -Disminuye los niveles de p-Tau, tau soluble y el número de ovillos neurofibrilares	Forlenza et al. (2011) ⁵² NCT01055392 Zhang et al. (2011) ²⁵⁴ Shimada et al. (2012) ²⁰¹
Nicotinamida	Precursor de NAD ⁺	Cultivos primarios de neuronas corticales (tratados con A β)	Ratón (<i>APP/PSEN1</i> /	No registrados	-Preserva la integridad mitocondrial y el proceso de autofagia, reduce la vulnerabilidad de las neuronas ante la toxicidad de A β -Incrementa el rendimiento cognitivo y disminuye la patología asociada a A β y tau	Liu et al. (2013) ¹¹⁸

			<i>MAPT</i>		en el hipocampo y la corteza cerebral	
PADK	Modulador lisosomal	No reportados	Ratón (<i>APP</i>) Ratón (<i>APP/PSEN1</i>)	No registrados	-Disminuye los niveles de A β y elimina los déficits conductuales en los dos modelos transgénicos	Butler et al. (2011) ²³
Trehalosa	-Chaperona que estabiliza la conformación de las proteínas y así, evita su agregación -Activa a AMPK	No reportados	Ratón (<i>MAPT</i>) Ratón (<i>APP</i>) Ratón (<i>MAPT</i>)	No registrados	- Disminuye los niveles de p-Tau y las placas seniles -Reduce las placas seniles y los niveles de p-Tau -Hay un menor número de neuronas con inclusiones de tau y disminuye los niveles de p-Tau	Rodriguez-Navarro et al. (2010) ¹⁸⁴ Perucho et al. (2012) ¹⁶⁴ Schaeffer et al. (2012) ¹⁹⁶

Nota:

1. Para facilitar la distinción entre los moduladores dependientes y no dependientes de mTOR, los primeros se indican en negritas.

2. Durante el periodo estudiado en el presente trabajo, se reportaron un gran número de moduladores para la AD, por lo que fue necesario hacer una selección de aquellos que se incluirían en esta tabla:

- De los moduladores dependientes de mTOR, se eligieron principalmente los que fueron evaluados en ensayos clínicos; los otros compuestos que sólo se estudiaron en modelos *in vivo* y que se encuentran en esta tabla, se mencionan debido a la relevancia de su efecto en la autofagia (3DBO) o porque han sido utilizados en otras enfermedades neurodegenerativas (Rapamicina).

- De los moduladores independientes de mTOR, únicamente se incluyen los que fueron probados en modelos *in vivo* o en ensayos clínicos.

El resto de los moduladores (dependientes o no de mTOR) se puede encontrar en el anexo 7.1. y también se consideran para la discusión de la revisión realizada.

4.2. La PD

Tabla 9

Modulador	Mecanismo	Estudios Preclínicos		Ensayos Clínicos	Efecto	Referencias
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>			
Curcumina	-Inhibe a mTOR, a través de la vía PI3K/Akt/mTOR -Interviene en la estabilidad de la membrana lisosomal	Células de <i>E. coli</i> BL21 (SNCA) Células SH-SY5Y (SNCA)	No reportados	No registrados	-Impide la agregación de α -syn, haciéndola más difusa -Reduce la acumulación de α -syn	Ahmad y Lapidus. (2012) ³ Jiang et al. (2013) ⁸⁴
Kaempferol	Inhibe a mTOR, a través de la activación de AMPK	Células SH-SY5Y Cultivos primarios de neuronas de ratón (tratadas con rotenona)	No reportados	No registrados	-Demostró efecto neuroprotector principalmente por el aumento de la mitofagia	Filomeni et al. (2012) ⁵¹
Latrepidina (Dimebon®)	-Inhibe a mTOR -Estabiliza la membrana mitocondrial y la función de ese organelo -Inhibe a las calpaínas, lo cual estimula la formación del autofagosoma	Células SH-SY5Y (SNCA)	<i>S. cerevisiae</i> (SNCA)	No registrados	-Estimula la autofagia y reduce la acumulación de α -syn	Steele et al. (2013) ²⁰⁹
Rapamicina	Inhibe a mTOR	Células PC12 (tratadas con 6-OHDA o MPP ⁺ , metabolito activo del MPTP) Células BE-M17 (tratadas con MPP ⁺) Neuronas primarias ventrales del cerebro medio de rata (tratadas con MPP ⁺)	Ratón (Tratado con MPTP) Ratón (Tratado con MPTP) Ratón (SNCA)	No registrados	-Protege contra la muerte neuronal -Protege contra la neurodegeneración dopaminérgica <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mediante el incremento de la biogénesis lisosomal y la eliminación de autofagosomas -Mejora la función motora y atenúa la lesiones sinápticas	Malagelada et al. (2010) ¹²⁵ Dehay et al. (2010) ⁴¹ Bai et al. (2015) ¹²
Resveratrol	Inhibe a mTOR, a través de la activación de AMPK	Células PC12 (SNCA)	No reportados	No registrados	-Aumenta la degradación de α -syn	Wu et al. (2011) ²⁴⁵

Espermidina	Incrementa la expresión de los genes <i>ATG</i>	No reportados	<i>Drosophila</i> (SNCA) Nemátodo <i>Caenorhabditis elegans</i> (SNCA)	No registrados	-Protege contra la neurotoxicidad de α -syn y mejora las funciones motoras -Rescata la pérdida de neuronas dopaminérgicas inducida por α -syn	Büttner et al. (2014) ²⁴
Isorincofilina	Dependiente de Beclina 1	Células N2a (SNCA) Neuronas dopaminérgicas humanas diferenciadas de células madre (SNCA)	No reportados	No registrados	-Promueve la degradación de α -syn	Lu et al. (2012) ¹²⁰
Litio + Valproato	Inhibe a la IMPasa y reduce los niveles de Inositol	No reportados	Ratón (Tratado con MPTP)	No registrados	-Disminuye la pérdida de neuronas dopaminérgicas	Li et al. (2013) ¹¹²
Nilotinib	Activa a AMPK	No reportados	Ratón (SNCA)	Fase I	-Reduce los niveles de α -syn -Es seguro y tiene tolerancia buena en sujetos con PD avanzado	Lonskaya et al. (2014) ¹¹⁹ Pagan et al. (2016) ¹⁵⁹
Trehalosa	-Chaperona que estabiliza la conformación de las proteínas y así, evita su agregación -Activa a AMPK	Células PC12 (SNCA) Neuronas corticales de ratón (expuestas a fibrillas de α -Syn)	Ratón (SNCA)	No registrados	-Disminuye la patología dopaminérgica -Promueve la degradación de α -syn -No mejoró la supervivencia de neuronas anteriormente expuestas a fibrillas preformadas de α -syn	Rodríguez-Navarro et al. (2010) ¹⁸⁴ Lan et al. (2012) ¹⁰⁵ Redmann et al. (2017) ¹⁷⁷

Nota:

Para facilitar la distinción entre los moduladores dependientes y no dependientes de mTOR, los primeros se indican en negritas.

4.3. La HD

Tabla 10

Modulador	Mecanismo	Estudios Preclínicos		Ensayos Clínicos	Efecto	Referencias
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>			
Berberina	Inhíbe a mTOR a través de la activación de AMPK	Células HEK293 (HTT)	Ratón (HTT)	No registrados	-Disminuye la agregación de pQ-Htt -Mejora el fenotipo neurológico y reduce la agregación de pQ-Htt	Jiang et al. (2015) ⁸⁶
HDACi 4b	-Inhíbe a mTOR -Inhíbe a las histonas deacetilasas (principalmente HDAC1 y HDAC3)	No reportados	Ratón (HTT)	No registrados	-Previene la formación de agregados nucleares de pQ-Htt en el cerebro y mejora varios parámetros de la función motora, así como el déficit cognitivo	Jia et al. (2012) ⁸³
Latrepiridina (Dimebon®)	-Inhíbe a mTOR -Estabiliza la membrana mitocondrial y la función de ese organelo -Inhíbe a las calpaínas, lo cual estimula la formación del autofagosoma	No reportados	No reportados	Fase II Fase III	-Demostró tolerancia buena y puede tener resultados benéficos en funciones cognitivas -No mejoró las funciones cognitivas en relación con el placebo, en pacientes con la HD leve a moderada	Kieburts et al. (2010) ⁹³ NCT00497159 HORIZON (2013) ⁷¹ NCT00920946
L-NAME	-Activa la vía PI3K/Akt/TSC/mTOR -Inhíbe a la NOS, y así interviene en la vía JNK1/Beclina-1/PI3K	No reportados	<i>Drosophila</i> (HTT) Pez Cebra (HTT)	No registrados	-Incrementa la eliminación de pQ-Htt y reduce la neurodegeneración	Sarkar et al. (2011) ¹⁹²
Rapamicina	Inhíbe a mTOR	Astrocitos de rata (HTT)	No reportados	No registrados	-Reduce la acumulación de pQ-Htt	Chen et al. (2012) ³¹
Resveratrol	Inhíbe a mTOR, a través de la activación de AMPK	SH-SY5Y (HTT)	No reportados	No registrados	-Restablece el nivel de ATG4 (implicada en el procesamiento del precursor de LC3), permite la lipidación de LC3 y facilita la degradación de los agregados de pQ-Htt	Vidoni et al. (2017) ²²⁹
10-NCP	Independiente de mTOR	Cultivos primarios de neuronas estriatales de rata y ratón (HTT)	No reportados	No registrados	-Ejerce efecto neuroprotector y disminuye la acumulación de agregados de polyQ-Htt	Tsvetkov et al. (2010) ²²³

AUTEN 67	Inhibidor específico de MTMR14 (fosfatasa que impide la formación vesículas autofágicas)	No reportados	<i>Drosophila (HTT)</i>	No registrados	-Impide la progresión de los síntomas neurodegenerativos que caracterizan a la HD	Billes et al. (2016) ¹⁹
Calpastina	Inhibe a las calpaínas, lo cual estimula la formación del autofagosoma	No reportados	Ratón (<i>HTT</i>)	No registrados	-Aumenta los niveles de los autofagosomas, mejora las alteraciones motoras y retrasa la aparición de temblores. Adicionalmente, la inhibición a largo plazo de las calpaínas no dio lugar a ningún fenotipo deletéreo	Menzies et al. (2015) ¹³³
Rilmenidina	-Disminuye los niveles de cAMP -Agonista del receptor imidazolinico	No reportados	Ratón (<i>HTT</i>)	No registrados	-Atenúa los signos de la HD y reduce los niveles de pQ-Htt	Rose et al. (2010) ¹⁸⁶
TP-10	Independiente de mTOR	No reportados	Ratón (<i>HTT</i>)	No registrados	-Reduce la pérdida de células estriatales y corticales, así como la formación de inclusiones intranucleares (pQ-Htt) neuronales estriatales	Giampà et al. (2010) ⁶¹
Trehalosa	-Chaperona que estabiliza la conformación de las proteínas y así, evita su agregación -Activa a AMPK	Fibroblastos de pacientes con HD	No reportados	No registrados	-Revierte la disfunción celular causada por la inhibición del proteasoma, una de las maneras es contrarrestando el aumento pQ-Htt	Fernandez- Estevez et al. (2014) ⁴⁹

Nota:

Para facilitar la distinción entre los moduladores dependientes y no dependientes de mTOR, los primeros se indican en negritas.

4.4. La ALS

Tabla 11

Modulador	Mecanismo	Estudios Preclínicos		Ensayos Clínicos	Efecto	Referencia
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>			
n-butylidenephthalide	Activa a mTOR	No reportados	Ratón (<i>SOD1</i>)	No registrados	-Prolonga el tiempo de vida, mejora la función motora y atenúa la pérdida de motoneuronas	Hsueh et al. (2016) ⁷³
Progesterona	Inhibe a mTOR	Astrocitos de la médula espinal de ratón (<i>SOD1</i>)	Ratón (<i>SOD1</i>)	No registrados	-Reduce la acumulación de mSOD1 y aumenta el flujo autofágico - Mismos resultados que con los astrocitos y retrasa la neurodegeneración	Kim et al. (2013) ⁹⁴
Rapamicina	Inhibe a mTOR	No reportados	Ratón (<i>SOD1</i>) Ratón (<i>TARDBP</i>) Ratón (<i>SOD1</i>) -Un grupo con linfocitos maduros -Otro grupo carece de ellos	No registrados	-Acelera la degeneración de motoneuronas, disminuye el tiempo de vida del animal y no tiene efectos en la acumulación de agregados de mSOD1 -No retrasa el inicio de la enfermedad y tampoco prolonga el tiempo de vida -Mejora las deficiencias de memoria y aprendizaje, disminuye la pérdida de la función motora y el número de células con inclusiones citosólicas de TDP-43 -Aumenta la autofagia y el tiempo de vida en los ratones inmunodeficientes	Zhang et al. (2011) ²⁵⁵ Bhattacharya et al. (2012) ¹⁸ Wang et al. (2012) ²³⁴ Staats et al. (2013) ²⁰⁸

Litio + Riluzol	Inhibe a la IMPasa y reduce los niveles de Inositol	No reportados	No reportados	Fase II	-No se pudo demostrar su eficacia e incluso el estudio terminó antes del tiempo establecido	Aggarwal et al. (2010) ¹
Litio + Ácido Valproico				Fase II	-Tiene efecto neuroprotector e incrementa el tiempo de vida en los pacientes; sin embargo se finalizó el estudio debido a las reacciones adversas tardías que se presentaron	Boll et al. (2014) ²¹
Trehalosa	-Chaperona que estabiliza la conformación de las proteínas y así, evita su agregación -Activa a AMPK	Células NSC-34 (<i>SOD1</i>) Células NSC-34 (<i>SOD1</i>)	Ratón (<i>SOD1</i>) Ratón (<i>SOD1</i>) Ratón (<i>SOD1</i>)	No registrados	-Reduce los agregados de mSOD1, así como su insolubilidad -Incrementa la degradación de mSOD1 -Disminuye la acumulación de agregados de mSOD1 y aumenta la supervivencia de motoneuronas (en médula espinal), de esa forma atenúa la progresión de los signos de la ALS -Mismos efectos que los observados por Castillo et al. (2013), también aumenta el flujo autofágico -Reduce los niveles de mSOD1 y alivia las deficiencias motoras en etapa inicial, pero no en etapa avanzada de la ALS	Gomes et al. (2010) ⁶² Castillo et al. (2013) ²⁷ Zhang et al. (2014) ²⁵³ Li et al. (2015) ¹¹³

Nota:

Para facilitar la distinción entre los moduladores dependientes y no dependientes de mTOR, los primeros se indican en negritas.

5. Discusión

A partir de la revisión que se realizó en la literatura científica, se identificaron 32 reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para las cuatro enfermedades neurodegenerativas (AD, PD, HD y ALS) durante los años 2010 a 2017. De manera general, en cuanto a su mecanismo de acción, 19 de ellos son dependientes de mTOR, mientras que los 13 restantes no lo son. Estos datos sugieren que la hipótesis planteada es correcta (el mecanismo de acción de la mayoría de los reguladores será dependiente de mTOR); sin embargo, al analizar los reguladores de manera independiente, sólo en dos de estas enfermedades, se observa dicha tendencia.

La razón principal por la que se propuso la hipótesis del presente trabajo, está relacionada con el año a partir del cual se comenzaron a estudiar los reguladores de la autofagia en las enfermedades neurodegenerativas (aproximadamente entre los años 2002 a 2004^{173,175,176}). Considerando ese dato, suponemos que la mayoría de los compuestos evaluados durante los años 2002 al 2010, eran dependientes de mTOR, por ser el principal regulador de la autofagia y que además, los años posteriores a ese periodo (que son en los que se enfoca este trabajo) representaron la continuación de su estudio; es decir, si anteriormente habían sido probados con éxito en modelos *in vitro*, ahora podrían experimentarse en modelos *in vivo*, o en su caso, de modelos *in vivo* pasar a los ensayos clínicos. En particular en estos últimos, cabe resaltar que su desarrollo involucra desde meses hasta varios años (**Anexo II**).

En la **tabla 12**, se muestra que tanto para la AD y la ALS, la mayoría de los reguladores son dependientes de mTOR y en específico, para el caso de la AD, se pudo comprobar lo que se mencionó anteriormente. El número de reguladores relacionados con mTOR (13 compuestos) es más del doble, de aquellos independientes a esta cinasa (6 compuestos); adicionalmente, de esos 13 reguladores encontrados, la mayoría fueron empleados en estudios preclínicos *in vivo* (11 compuestos) y/o en ensayos clínicos (6 compuestos). Por el contrario, en la PD y la HD, de los 10 y 12 reguladores reportados respectivamente (**Tabla 12**), sólo la mitad son dependientes de mTOR. Esto indica que la tendencia que se observó en las enfermedades neurodegenerativas anteriores (AD y ALS), y en la cual nos basamos para elaborar nuestra hipótesis, no puede generalizarse para las demás patologías de este tipo.

Tabla 12. Resumen de los reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para las 4 enfermedades neurodegenerativas reportados durante los años 2010 a 2017.

AD							ALS								
Dependiente de mTOR	EP ₁	EP ₂	EC	Independiente de mTOR	EP ₁	EP ₂	EC	Dependiente de mTOR	EP ₁	EP ₂	EC	Independiente de mTOR	EP ₁	EP ₂	EC
3DBO		•		AUTEN-67		•		n-butylidenephthalide		•		Litio + Riluzol Litio + Valproato			II II
AVN-211		•		Litio		•	II	Progesterona	•	•		Trehalosa	•	•	
Azul de Metileno	•	•		Nicotinamida	•	•		Rapamicina		•					
Carbamazepina		•		PADK		•									
Curcumina		•	II	SMER28	•										
Idalopirdine			II,III	Trehalosa		•									
Inhibidores de GSK-3	•	•													
Latrepirdina		•	III												
Metformina	•	•	II												
Oleuropeína aglicona	•	•													
Rapamicina		•													
Resveratrol y Análogos	•	•	II												
SB-742457			II												
13				6				3				2			
PD							HD								
Curcumina	•			Espermidina		•		Berberina	•	•		10-NCP	•		
Kaempferol	•			Isorincofilina	•			HDACi 4b		•		AUTEN-67		•	
Latrepirdina	•	•		Litio + Valproato		•		Latrepirdina			II,III	Calpastina		•	
Rapamicina	•	•		Nilotinib		•	I	L-NAME		•		Rilmenidina		•	
Resveratrol	•			Trehalosa	•	•		Rapamicina	•			TP-10		•	
								Resveratrol	•			Trehalosa	•		
5				5				6				6			

Abreviaturas: EP₁ = Ensayo Preclínico *in vitro*; EP₂ = Ensayo Preclínico *in vivo*; EC = Ensayo Clínico; I, II ó III = Fases del ensayo clínico.

También, se determinó que del total de moduladores de la autofagia, 7 de ellos han sido utilizados en más de una enfermedad neurodegenerativa (**Tabla 13**). En relación a su mecanismo de acción, 4 inhiben a mTOR, lo cual representa una diferencia mínima, contra aquellos 3 que son independientes de esta cinasa. Todos estos datos en conjunto (**Tabla 12**, para la PD y la HD; y **Tabla 13**), pueden ser un indicativo del enfoque principal que tendrá el estudio de la autofagia en las enfermedades neurodegenerativas, durante los próximos años; en el cual posiblemente, ya no predomine la primera generación actual de objetivos farmacológicos, como mTOR, debido al interés por buscar intervenciones más específicas en esta vía lisosomal¹⁵³.

Tabla 13. Reguladores de la autofagia estudiados en más de una enfermedad neurodegenerativa.

Modulador	Mecanismo	AD	PD	HD	ALS
Curcumina	Dependiente de mTOR	•	•		
Latrepirdina		•	•	•	
Rapamicina		•	•	•	•
Resveratrol		•	•	•	
AUTEN-67	Independiente de mTOR	•		•	
Litio		•	•		•
Trehalosa		•	•	•	•

En relación con el efecto de los reguladores en la autofagia, los resultados obtenidos en la mayoría de los modelos animales, coinciden con la opinión que prevalece en la comunidad científica, respecto al potencial terapéutico que tiene la activación de la autofagia en las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, es importante considerar que esto no siempre es cierto, pues los compuestos, 3DBO²³⁸ (en la AD) y n-butylidenephthalide⁷³ (en la ALS), inhiben la autofagia y demostraron efectos positivos en los modelos murinos en los que se estudiaron. Esto podría explicarse, a partir de las alteraciones en la autofagia que se presentan en estas enfermedades; pues tanto en la AD (al inicio) como en la ALS, hay un aumento anormal en la inducción de la autofagia⁶³, y estos compuestos, al estimular a mTOR, intervienen en el inicio de esta vía lisosomal. Asimismo, otro aspecto que es necesario resaltar en la inducción de la autofagia, es el momento en el cual es más conveniente llevarla a cabo,

para que el efecto de los reguladores sea benéfico. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con compuestos como la oleuropeína aglicona (en la AD¹⁷⁹), la rapamicina (en la AD¹²⁴) y la trehalosa (en la PD¹⁷⁷ y la ALS¹¹³), únicamente es eficaz al inicio de las enfermedades neurodegenerativas, cuando todavía no hay agregados proteicos. Posiblemente, en las fases más avanzadas de la AD, PD y ALS, de todas las fallas que se presentan en la autofagia, el principal daño se manifiesta en las últimas etapas de esta vía y por ello, se requieren moduladores que intervengan específicamente en dichas etapas; algo que no sucede en el tratamiento con la oleuropeína aglicona y la rapamicina, ambos inhibidores de mTOR^{180,30}, o con la trehalosa, que aunque todavía no se define cómo activa a la autofagia, se cree que participa al inicio de este proceso⁷².

Respecto a los ensayos clínicos, en el periodo comprendido en esta revisión (2010-2017), se realizaron 13 ensayos y la mayoría fueron fase II y III (**Tabla 14**). Existen muchas limitaciones en el estudio de los reguladores de la autofagia en seres humanos, lo cual dificulta que se lleven a cabo dichos ensayos. Hasta la fecha, no existen buenos métodos que permitan cuantificar con precisión la autofagia *in vivo*, especialmente en humanos²²²; y aquellos que existen, en su mayoría, evalúan principalmente la etapa de inducción de la autofagia, por lo que de las otras etapas, a menudo afectadas en las enfermedades neurodegenerativas, se tiene muy poca información¹⁵³.

Adicionalmente, algunos de los compuestos que activan la autofagia tienen otros efectos y esto puede generar confusión al analizar los resultados o ser una limitante para su uso. Por ejemplo, de los moduladores descritos en la **Tabla 14**, curcumina y resveratrol, al ser polifenoles, poseen propiedades antioxidantes⁹¹ y antiinflamatorias⁶⁴. La latrepirdina, estabiliza la membrana mitocondrial, contribuyendo al buen funcionamiento de este organelo^{11,188}. El litio, al igual que los polifenoles, promueve la respuesta antioxidante de la célula⁵³, incrementa ciertas proteínas neuroprotectoras y disminuye la apoptosis¹⁶⁹. Aunque todas esas funciones son muy importantes en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas y representan una gran ventaja para el uso de dichos reguladores, es difícil saber si los efectos benéficos se deben en su mayoría, al incremento de la autofagia o a las otras propiedades que éstos poseen²²². Por el contrario, compuestos como la rapamicina, que aunque no fue utilizada en ensayos clínicos, fue uno de los dos reguladores que se emplearon en las cuatro enfermedades neurodegenerativas (**Tabla 13**), exhibe un efecto inmunosupresor que puede

impedir la inducción de la autofagia²⁰⁸ y también, puede tener efectos negativos relacionados con la inhibición de mTOR^{106,166}.

Tabla 14. Reguladores de la autofagia evaluados en ensayos clínicos

Modulador	Mecanismo	AD	PD	HD	ALS
Curcumina	Dependiente de mTOR	II			
Idalopirdine		II, III			
Latrepirdina		III		II,III	
Metformina		II			
Resveratrol		II			
SB-742457		II			
Litio	Independiente de mTOR	II			II,II
Nilotinib			I		

Abreviaturas: I, II ó III = Fases del ensayo clínico.

Otro gran reto en los ensayos clínicos, es determinar las concentraciones y regímenes de uso adecuados para los reguladores de la autofagia. Esto con el fin de evitar efectos perjudiciales relacionados con la sobreactivación continua de la autofagia²²⁸, o en el caso de aquellos compuestos dependientes de mTOR, por la inhibición prolongada de dicha cinasa. Ante esta problemática, algunos investigadores han sugerido combinar dos reguladores y así, potenciar la autofagia empleando dosis menores de cada compuesto; de esta manera la administración de fármacos a largo plazo sería más segura y podría disminuir los efectos secundarios específicos de dichos compuestos^{191,193}. Otros científicos proponen que la activación de la autofagia se lleve a cabo, sólo en ciertas ocasiones, con la finalidad de reducir los agregados proteicos periódicamente¹³².

Finalmente, un gran obstáculo en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, el cual representa una desventaja entre los estudios preclínicos y clínicos, es que en estos últimos (en los pacientes), no se sabe cuándo comienzan a desarrollarse dichas patologías; los signos se presentan cuando la neurodegeneración está muy avanzada. En la PD, más de la mitad de la sustancia nigra puede destruirse por completo sin que haya evidencia de algún problema; sin embargo, una vez que se ha alcanzado un 65-70% de daño, aparecen las deficiencias motoras¹⁴². De manera similar, en la AD, las placas seniles y los ovillos

neurofibrilares pueden formarse en el cerebro, dañando a las neuronas y aun así no se observan alteraciones en el comportamiento; sólo cuando ya no es posible compensar esos daños, se identifica la neurodegeneración¹⁴². Si consideramos que ciertos reguladores de la autofagia, únicamente fueron efectivos al inicio de las enfermedades neurodegenerativas (oleuropeína aglicona y la rapamicina en la AD, y la trehalosa en la PD), el no poder detectar a tiempo el comienzo de la AD y PD, podría impedir que el tratamiento con esos reguladores sea exitoso.

6. Conclusión

Con base en la búsqueda realizada, se encontraron 32 reguladores de la autofagia con potencial terapéutico para distintas enfermedades (AD, PD, HD y ALS) durante los años 2010 a 2017. La mayoría de ellos son dependientes de mTOR; sin embargo, al analizar el número de compuestos reportados en cada una de estas patologías, se demostró que esta tendencia sólo se observa en algunas de ellas (AD y ALS).

Algunos de los requisitos para lograr que la manipulación de la autofagia sea eficaz en las enfermedades neurodegenerativas, identificados en esta revisión son:

- Buscar o desarrollar compuestos con potencial terapéutico para inducir otras fases de la autofagia con objetivos moleculares más selectivos.
- Conocer más a detalle las alteraciones que presenta la autofagia en este tipo de enfermedades, estableciendo las etapas afectadas. Lo cual facilitará la elección de un regulador adecuado, según su mecanismo de acción.
- Crear mejores métodos que permitan estudiar y cuantificar de manera precisa el flujo de la autofagia, así como el funcionamiento de sus distintas etapas *in vivo*.
- Considerar los efectos adicionales que tienen los reguladores de la autofagia, para poder determinar sus concentraciones y regímenes de uso adecuados.
- Continuar con la búsqueda de biomarcadores y/o el desarrollo de herramientas que permitan la detección temprana de las enfermedades neurodegenerativas y así, lograr que la modulación de la autofagia se lleve a cabo en el momento oportuno.

7. Anexos

7.1. Reguladores adicionales de la autofagia con potencial terapéutico para la AD reportados durante los años 2010 a 2017

Tabla 15

Modulador	Mecanismo	Estudios Preclínicos		Efecto	Referencia
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>		
AVN-211	Antagonista de 5-HT ₆ R (un activador de mTOR)	No reportados	Diversos modelos animales	-Reduce el daño progresivo en la memoria asociado con la AD. Tiene baja toxicidad, un perfil farmacocinético apropiado, es estable y no presentó efectos secundarios	Ivachtchenko et al. (2016) ⁷⁷
Azul de Metileno	-Inhibe a mTOR, a través de la activación de AMPK -Inhibe a la MAO y al NO	Células CHO (<i>MAPT</i>)	Ratón (<i>MAPT</i>)	- Atenúa los niveles de tau	Congdon et al. (2012) ⁷⁷
Carbamazepina	Inhibe a mTOR	No reportados	Ratón (<i>APP/PSEN1</i>)	-Mejora el aprendizaje espacial y los déficits de memoria, reduce los niveles de A β y de las placas seniles. También incrementa el flujo autofágico	Li et al. (2013) ¹¹⁴
Inhibidores de GSK-3: -L803-mts -Inhibidores VIII y XI de Calbiochem®	Al inhibir a GSK-3, están indirectamente relacionados con mTOR	Células SH-SY5Y (transfectadas con GSK-3 α o GSK-3 β siRNA) Células N2a (<i>APP</i>)	Ratón (<i>APP/PSEN1</i>)	-Restablece la acidificación lisosómica que se afecta por la actividad de GSK-3 -Reduce la patología de A β (promueve su degradación), disminuye los déficits cognitivos y restablece la acidificación lisosómica y la actividad de mTOR -Disminuye la expresión de APP, debido a que aumenta su degradación a través de un incremento en la biogénesis lisosomal	Avrahami et al. (2013) ¹⁰ Parr et al. (2012) ¹⁶¹
Oleuropeína aglicona	Inhibe a mTOR, a través de la activación de AMPK	Células SH-SY5Y (tratadas con agregados de A β)	Ratón (<i>APP</i>)	-Elimina la aparición de oligómeros de A β , evitando así la formación de fibrillas. Adicionalmente, el tratamiento con este polifenol es más efectivo al comienzo del proceso de agregación de A β ; pues en presencia de fibrillas preformadas sólo neutraliza el daño causado por residuos de los agregados tóxicos -Mejora desempeño conductual y cognitivo, reduce las placas de A β	Rigacci et al. (2011) ¹⁷⁹ Rigacci et al. (2015) ¹⁸⁰
SMER28	Independiente de mTOR	Células N2a Cultivos primarios de neuronas corticales	No reportados	-Facilita la eliminación de A β y de APP-CTFs.	Tian et al. (2011) ²¹⁸

Nota:

Para facilitar la distinción entre los moduladores dependientes y no dependientes de mTOR, los primeros se indican en negritas.

7.2. Ensayos Clínicos

En un ensayo clínico, los participantes reciben intervenciones específicas (medicamento, dispositivo médico o procedimiento) de acuerdo con un plan de investigación o un protocolo. Durante su desarrollo se puede comparar un nuevo enfoque médico con uno estándar que ya está disponible, con un placebo que no contiene ingredientes activos o con la no intervención²²⁶. En la **tabla 16**, se describen las fases que conforman a un ensayo clínico.

Tabla 16. Fases de los ensayos clínicos.

Fase	Características
I	Objetivo: Determinar seguridad e intervalo de dosis del nuevo medicamento Participantes: 20 a 100, sanos o que padezcan la enfermedad en estudio Duración: Varios meses
II	Objetivo: Identificar eficacia y sus efectos secundarios Participantes: Cientos de participantes, sanos o que padezcan la enfermedad Duración: Varios meses hasta dos años
III	Objetivo: Identificar eficacia y monitorear reacciones adversas Participantes: De 300 hasta 3000, que padezcan la enfermedad Duración: De dos años a cinco años
IV	Objetivo: Determinar seguridad a largo plazo y eficacia Participantes: Miles de participantes, que padezcan la enfermedad Duración: De dos años a cinco años

Fuente: The Drug Development Process. Step 3: Clinical Research. *U.S. Food and Drug Administration. 2018*²²⁶

8. Bibliografía

1. Aggarwal, S. P., Zinman, L., Simpson, E., Mckinley, J., Jackson, K. E., Pinto, H., ... Schoenfeld, D. A. (2010). Clinical Trial Testing Lithium in ALS Terminates Early for Futility. *Lancet Neurol*, 9(5), 481–8.
2. Ahlberg, J., Berkenstam, A., Henell, F., y Glaumann, H. (1985). Degradation of Short and Long Lived Proteins in Isolated Rat Liver Lysosomes. *Journal of Biological Chemistry*, 26(9), 5847–54.
3. Ahmad, B., y Lapidus, L. J. (2012). Curcumin prevents aggregation in a-synuclein by increasing reconfiguration rate. *Journal of Biological Chemistry*, 287(12), 9193–9.
4. Alvarez-Erviti, L., Rodriguez-Oroz, M.C., Cooper, J.M., Caballero, C., Ferrer, I., Obeso, J.A., y Schapira, A.H.V. (2010). Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains. *Arch. Neurol*, 67, 1464–72.
5. Amano, A., Nakagawa, I., y Yoshimori, T. (2006). Autophagy in Innate Immunity against Intracellular Bacteria. *The Japanese Biochemical Society*, 140(2), 161-6.
6. Amaravadi, R.K. (2015). Transcriptional regulation of autophagy in RAS-driven cancers. *J. Clin. Invest*, 125, 1393-5.
7. Andrade, R.M., Wessendarp, M., Gubbels, M-J., Striepen, B., y Subauste, C.S. (2006). CD40 induces macrophage anti-Toxoplasma gondii activity by triggering autophagy-dependent fusion of pathogen-containing vacuoles and lysosomes. *Journal of Clinical Investigation*, 116(9), 2366-77.
8. Aniento, F., Papavassiliou, A. G., Knecht, E., y Roche, E. (1996). Selective uptake and degradation of c-Fos and v-Fos by rat liver lysosomes. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 390(1), 47–52.
9. Atlashkin, V., Kreykenbohm, V., Eskelinen, E.L., Wenzel, D., Fayyazi, A., y Fischer von Mollard, G. (2003). Deletion of the SNARE vti1b in mice results in the loss of a single SNARE partner, syntaxin 8. *Mol. Cell. Biol*, 23, 5198–207.
10. Avrahami, L., Farfara, D., Shaham-Kol, M., Vassar, R., Frenkel, D., y Eldar-Finkelman, H. (2013). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 ameliorates β -amyloid pathology and restores lysosomal acidification and mammalian target of rapamycin activity in the alzheimer disease mouse model: In vivo and in vitro studies. *Journal of Biological Chemistry*, 288(2), 1295–306.
11. Bachurin, S.O., Shevtsova, E.P., Kireeva, E.G., Oxenkrug, G.F., y Sablin, S.O. (2003). Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann NY Acad Sci.*, 993, 334-49.
12. Bai, X., Wey, M. C.-Y., Fernandez, E., Hart, M. J., Gelfond, J., Bokov, A. F., ... Strong, R. (2015). Rapamycin improves motor function, reduces 4-hydroxynonenal adducted protein in brain, and attenuates synaptic injury in a mouse model of synucleinopathy. *Pathobiology of Aging & Age Related Diseases*, 5(28743), 1-10.
13. Banerjee, R., Beal, M. F., y Thomas, B. (2010). Autophagy in neurodegenerative disorders: Pathogenic roles and therapeutic implications. *Trends in Neurosciences*, 33(12), 541–49.
14. Batista, P., y Pererira, A. (2016). Quality of Life in Patients with Neurodegenerative Diseases. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 7(1:74), 1–7.
15. Bejarano, E., y Cuervo, A. M. (2010). Chaperone-Mediated Autophagy. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 7, 29–39.
16. Berg, T.O., Fengsrud, M., Stromhaug, P.E., Berg, T., y Seglen, P.O. (1998). Isolation and characterization of rat liver amphisomes. Evidence for fusion of autophagosomes with both early and late endosomes. *J BiolChem*, 273, 21883–92.
17. Bhatia-Kiššová, I., y Camougrand, N. (2010). Mitophagy in yeast: Actors and physiological roles. *FEMS Yeast Research*, 10(8), 1023–34.
18. Bhattacharya, A., Bokov, A., Muller, F. L., Jernigan, A. L., Maslin, K., Diaz, V., ... Van Remmen, H. (2012). Dietary restriction but not rapamycin extends disease onset and survival of the H46R/H48Q mouse model of ALS. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1829–32.
19. Billes, V., Kovacs, T., Hotzi, B., Manzeger, A., Tagscherer, K., Komlos, M., ... Vellai, T. (2016). AUTEN-67 (Autophagy Enhancer-67) Hampers the Progression of Neurodegenerative Symptoms in a Drosophila model of Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 5(2), 133–47.
20. Bjørkøy, G., Lamark, T., Brech, A., Outzen, H., Perander, M., Øvervatn, A., Stenmark, H., y Johansen, T. (2005). p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol*, 171, 603–14.
21. Boll, M. C., Bayliss, L., Vargas-Cañas, S., Burgos, J., Montes, S., Peñaloza-Solano, G., ... Alcaraz-Zubeldia, M. (2014). Clinical and biological changes under treatment with lithium carbonate and valproic

- acid in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 340, 103–8.
22. Burman, C. y Ktistakis, N.T. (2010). Autophagosome formation in mammalian cells. *Semin Immunopathol*, 32(4), 397–413.
 23. Butler, D., Hwang, J., Estick, C., Nishiyama, A., Kumar, S. S., Baveghems, C., ... Bahr, B. A. (2011). Protective effects of positive lysosomal modulation in Alzheimer's disease transgenic mouse models. *PLoS ONE*, 6(6), e20501.
 24. Büttner, S., Broeskamp, F., Sommer, C., Markaki, M., Habernig, L., Alavian-Ghavanini, A., ... Madeo, F. (2014). Spermidine protects against alpha-synuclein neurotoxicity. *Cell Cycle*, 13(24), 3903–8.
 25. Butzlaff, M., Hannan, S.B., Karsten, P., Lenz, S., Ng, J., Voßfeldt, H., Pr€ußing, K., ... Voigt, A. (2015). Impaired retrograde transport by the Dynein/Dynactin complex contributes to Tau-induced toxicity. *Hum. Mol. Genet*, 24, 3623–37.
 26. Caccamo, A., Majumder, S., Richardson, A., Strong, R., y Oddo, S. (2010). Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid- β , and Tau: Effects on cognitive impairments. *Journal of Biological Chemistry*, 285(17), 13107–20.
 27. Castillo, K., Nassif, M., Valenzuela, V., Rojas, F., Matus, S., Mercado, G., ... Hetz, C. (2013). Trehalose delays the progression of amyotrophic lateral sclerosis by enhancing autophagy in motoneurons. *Autophagy*, 9(9), 1308–20.
 28. Caviston, J.P., Ross, J.L., Antony, S.M., Tokito, M., y Holzbaur, E.L.F. (2007). Huntingtin facilitates dynein/dynactin-mediated vesicle transport. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 10045–50.
 29. Checkoway, H., Lundin, J. I., y Kelada, S. N. (2016) *Neurodegenerative Diseases*, Oxford University Press. doi:10.1093/med/9780190233563.001.0001
 30. Chen, J., Zheng, X.F., Brown, E.J., y Schreiber, S.L. (1995). Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 4947–51.
 31. Chen, L. L., Wu, J. C., Wang, L. H., Wang, J., Qin, Z. H., Difiglia, M., y Lin, F. (2012). Rapamycin prevents the mutant huntingtin-suppressed GLT-1 expression in cultured astrocytes. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(3), 385–92.
 32. Cho, M.H., Cho, K., Kang, H.J., Jeon, E.Y., Kim, H.S., Kwon, H.J., ... Yoon, S.Y. (2014). Autophagy in microglia degrades extracellular beta-amyloid fibrils and regulates the NLRP3 inflammasome. *Autophagy*, 10, 1761–75.
 33. Choubey, V., Cagalinec, M., Liiv, J., Safiulina, D., Hickey, A., Kuum, M., ... Kaasik, A. (2014). BECN1 is involved in the initiation of mitophagy: it facilitates PARK2 translocation to mitochondria. *Autophagy*, 10, 1105–19.
 34. Ciechanover, A., y Kwon, Y.T. (2015). Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med*, 47, e147.
 35. Cohen-Kaplan, V., Livneh, I., Avni, N., Cohen-Rosenzweig, C., y Ciechanover, A. (2016). The ubiquitin-proteasome system and autophagy: Coordinated and independent activities. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 79, 403–18.
 36. Congdon, E. E., Wu, J. W., Myeku, N., Figueroa, Y. H., Herman, M., Marinec, P.S., ... Duff, K.E. (2016). Methylthioninium chloride (methylene blue) induces autophagy and attenuates tauopathy in vitro and in vivo. *Autophagy*, 8(4), 609-22.
 37. Cuervo, A. M. (2004). Autophagy: In sickness and in health. *Trends in Cell Biology*, 14(2), 70–7.
 38. Cuervo, A. M. (2009). Chaperone-mediated autophagy: Selectivity pays off. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(3), 142–150.
 39. Cuervo, A. M., Gomes, A. V., Barnes, J. A., y Dice, J. F. (2000). Selective Degradation of Annexins by Chaperone-mediated Autophagy. *Journal of Biological Chemistry*, 275(43), 33329–35.
 40. Cuervo, A. M., Terlecky, S. R., Dice, J. F., y Knecht, E. (1994). Selective Binding and Uptake of Ribonuclease A and Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase by Isolated Rat Liver Lysosomes. *Journal of Biological Chemistry*, 269(42), 26374–80.
 41. Dehay, B., Bove, J., Rodriguez-Muela, N., Perier, C., Recasens, A., Boya, P., y Vila, M. (2010). Pathogenic Lysosomal Depletion in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, 30(37), 12535–44.
 42. Dehay, B., Ramirez, A., Martinez-Vicente, M., Perier, C., Canron, M-H., Doudnikoff, E., ... Bezaud, E. (2012). Loss of P-type ATPase ATP13A2/PARK9 function induces general lysosomal deficiency and leads to Parkinson disease neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109, 9611–6.
 43. Ding, W.-X., y Yin, X.-M. (2008) Sorting, recognition and activation of the misfolded protein degradation

- pathways through macroautophagy and the proteasome. *Autophagy*, 4(2), 141-150.
44. Dunn, W.A. Jr. (1990). Studies on the mechanisms of autophagy: formation of the autophagic vacuole. *J Cell Biol*, 110(6):1923–33.
 45. Fader, C.M., Sanchez, D.G., Mestre, M.B., y Colombo, M.I. (2009) TI- VAMP/VAMP7 and VAMP3/cellubrevin: two v-SNARE proteins involved in specific steps of the autophagy/multivesicular body pathways. *Biochim Biophys Acta*, 1793, 1901–16.
 46. Fan, W., Nassiri, A., y Zhong, Q. (2011). Autophagosome targeting and membrane curvature sensing by Barkor/Atg14(L). *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(19), 7769–74.
 47. Farré, J. C., Manjithaya, R., Mathewson, R. D., y Subramani, S. (2008). PpAtg30 tags peroxisomes for turnover by selective autophagy. *Developmental Cell*, 14(3), 365–76.
 48. Fecto, F., Yan, J., Vemula, S.P., Liu, E., Yang, Y., Chen, W., ... Siddique T. (2011). SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol*, 68, 1440–6.
 49. Fernandez-Estevez, M. A., Casarejos, M. J., Sendon, J. L., Caldentey, J. G., Ruiz, C., Gomez, A., ... Mena, M. A. (2014). Trehalose reverses cell malfunction in fibroblasts from normal and huntington's disease patients caused by proteasome inhibition. *PLoS ONE*, 9(2), 1–9.
 50. Fernández-Prieto, M. (2016). *Estudio de la ruta de autofagia en carcinoma de endometrio esporádico* (tesis doctoral). Universidad de Salamanca, España.
 51. Filomeni, G., Graziani, I., de Zio, D., Dini, L., Centonze, D., Rotilio, G., y Ciriolo, M. R. (2012). Neuroprotection of kaempferol by autophagy in models of rotenone-mediated acute toxicity: Possible implications for Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 767–85.
 52. Forlenza, O.V., Diniz, B.S., Radanovic, M., Santos, F.S., Talib L.L., y Gattaz, W.F.(2011). Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 198(5), 351-6.
 53. Frey, B.N., Valvassori, S.S., Réus, G.Z., Martins, M.R., Petronilho, F.C., Bardini, K., ...Quevedo J. (2006). Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci*, 31(5), 326–32.
 54. Fujioka, Y., Noda, N.N., Nakatogawa, H., Ohsumi, Y., y Inagaki, F. (2010). Dimeric coiled-coil structure of *Saccharomyces cerevisiae* Atg16 and its functional significance in autophagy. *J. Biol. Chem*, 285, 1508–15.
 55. Fujita, N., Itoh, T., Omori, H., Fukuda, M., Noda, T., y Yoshimori, T. (2008). The Atg16L complex specifies the site of LC3 lipidation for membrane biogenesis in autophagy. *Mol. Biol. Cell*, 19, 2092-100.
 56. Füllgrabe, J., Klionsky, D.J., y Joseph, B. (2014). The return of the nucleus: transcriptional and epigenetic control of autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 15, 66-74.
 57. Furuta, N., Fujita, N., Noda, T., Yoshimori, T., y Amano, A. (2010) Combinational soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor proteins VAMP8 and Vti1b mediate fusion of antimicrobial and canonical autophagosomes with lysosomes. *Mol Biol Cell*, 21, 1001– 10.
 58. G7 Academies' Joint Statements. (2017). *The challenge of neurodegenerative diseases in an aging population*. [Archivo PDF]. Recuperado de http://www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/2017_G7_Aging_population.pdf
 59. Gal, J., Ström, A.L., Kwinter, D.M., Kilty, R., Zhang, J., Shi, P., ... Zhu, H. (2009). Sequestosome 1/p62 links familial ALS mutant SOD1 to LC3 via an ubiquitin-independent mechanism. *J. Neurochem*, 111, 1062–73.
 60. Ghavami, S., Shojaei, S., Yeganeh, B., Ande, S. R., Jangamreddy, J. R., Mehrpour, M., ..., Łos, M. J. (2014). Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, 112, 24–49.
 61. Giampà, C., Laurenti, D., Anzilotti, S., Bernardi, G., Menniti, F. S., y Fusco, F. R. (2010). Inhibition of the striatal specific phosphodiesterase PDE10A ameliorates striatal and cortical pathology in R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS ONE*, 5(10), 1–14.
 62. Gomes, C., Escrevente, C., y Costa, J. (2010). Mutant superoxide dismutase 1 overexpression in NSC-34 cells: Effect of trehalose on aggregation, TDP-43 localization and levels of co-expressed glycoproteins. *Neuroscience Letters*, 475(3), 145–9.
 63. Guo, F., Liu, X., Cai, H., y Le, W. (2017). Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy. *Brain Pathology*, 28(1), 3–13.
 64. Guo, W., Kong, E., y Meydani, M. (2009). Dietary polyphenols, inflammation, and cancer. *Nutrition and Cancer*, 61, 807–10.

65. Hailey, D.W., Rambold, A.S., Satpute-Krishnan, P., Mitra, K., Sougrat, R., Kim, P.K., y Lippincott-Schwartz, J. (2010). Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell*, *141*, 656-67.
66. Hanada, T., Noda, N.N., Satomi, Y., Ichimura, Y., Fujioka, Y., Takao, T., ... Ohsumi, Y. (2007). The Atg12-Atg5 conjugate has a novel E3-like activity for protein lipidation in autophagy. *J Biol Chem*, *282*(52), 37298-302.
67. Hara, T., Nakamura, K., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakahara, Y., Suzuki-Migishima, R., ... Mizushima, N. (2006). Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, *441*, 302-4.
68. Hayashi-Nishino, M., Fujita, N., Noda, T., Yamaguchi, A., Yoshimori, T., y Yamamoto, A. (2009). A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. *Nat Cell Biol*, *11*, 1433-7.
69. He, C., Song, H., Yorimitsu, T., Monastyrskaya, I., Yen, W.L., Legakis, J.E., y Klionsky, D.J. (2006). Recruitment of Atg9 to the preautophagosomal structure by Atg11 is essential for selective autophagy in budding yeast. *J Cell Biol*, *175*, 925-35.
70. Hershko, A., y Ciechanover, A. (1998). The Ubiquitin System. *Annual Review of Biochemistry*, *67*, 425-79.
71. HORIZON Investigators of the Huntington Study Group and European Huntington's Disease Network. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of latrepirdine in patients with mild to moderate Huntington disease. *JAMA Neurol.*, *70*(1), 25-33.
72. Hosseinpour-Moghaddam, K., Caraglia, M., y Sahebkar, A. (2018). Autophagy induction by trehalose: Molecular mechanisms and therapeutic impacts. *Journal of Cellular Physiology*, *233*(9), 6524-43.
73. Hsueh, K. W., Chiou, T. W., Chiang, S. F., Yamashita, T., Abe, K., Borlongan, C. V., ... Harn, H. J. (2016). Autophagic down-regulation in motor neurons remarkably prolongs the survival of ALS mice. *Neuropharmacology*, *108*, 152-60.
74. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., ... Ohsumi, Y. (2000). A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, *408*, 488-92.
75. Itakura, E., Kishi, C., Inoue, K., y Mizushima, N. (2008). Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG. *Mol Biol Cell*, *19*(12), 5360-72.
76. Itakura, E., y Mizushima, N. (2010). Characterization of autophagosome formation site by a hierarchical analysis of mammalian Atg proteins. *Autophagy*, *6*, 764-76.
77. Ivachtchenko, A. V., Lavrovsky, Y., y Ivanenkov, Y. A. (2016). AVN-211, Novel and Highly Selective 5-HT₆ Receptor Small Molecule Antagonist, for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecular Pharmaceutics*, *13*(3), 945-63.
78. Iwata, A., Nagashima, Y., Matsumoto, L., Suzuki, T., Yamanaka, T., Date, H., Deoka, K., ... Tsuji, S. (2009). Intranuclear degradation of polyglutamine aggregates by the ubiquitin-proteasome system. *J. Biol. Chem*, *284*, 9796-803.
79. Jager, S., Bucci, C., Tanida, I., Ueno, T., Kominami, E., Saftig, P., y Eskelinen, E.-L. (2004). Role for Rab7 in maturation of late autophagic vacuoles. *J Cell Sci*, *117*, 4837-48.
80. Jeong, H., Then, F., Melia, Jr. T.J., Mazzulli, J.R., Cui, L., Savas, J.N., ... Krainc, D. (2009). Acetylation targets mutant huntingtin to autophagosomes for degradation. *Cell*, *137*, 60-72.
81. Ji, Z.S., Miranda, R.D., Newhouse, Y.M., Weisgraber, K.H., Huang, Y., y Mahley, R.W. (2002). Apolipoprotein E4 potentiates amyloid beta peptide-induced lysosomal leakage and apoptosis in neuronal cells. *J. Biol. Chem*, *277*, 21821-8.
82. Ji, Z.S., Mullendorff, K., Cheng, I.H., Miranda, R.D., Huang, Y., y Mahley, R.W. (2006). Reactivity of apolipoprotein E4 and amyloid beta peptide: lysosomal stability and neurodegeneration. *J. Biol. Chem*, *281*, 2683-92.
83. Jia, H., Kast, R. J., Steffan, J. S., y Thomas, E. A. (2012). Selective histone deacetylase (HDAC) inhibition imparts beneficial effects in Huntington's disease mice: Implications for the ubiquitin-proteasomal and autophagy systems. *Human Molecular Genetics*, *21*(24), 5280-93.
84. Jiang, T. F., Zhang, Y. J., Zhou, H. Y., Wang, H. M., Tian, L. P., Liu, J., ... Chen, S. Di. (2013). Curcumin ameliorates the neurodegenerative pathology in A53T α -synuclein cell model of Parkinson's disease through the downregulation of mTOR/p70S6K signaling and the recovery of macroautophagy. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *8*(1), 356-69.
85. Jiang, T., Yu, J.T., Tian, Y., y Tan, L. (2013). Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors. *Curr. Alzheimer Res*, *10*, 852-67.

86. Jiang, W., Wei, W., Gaertig, M. A., Li, S., y Li, X. J. (2015). Therapeutic effect of berberine on Huntington's disease transgenic mouse model. *PLoS ONE*, *10*(7), 1–16.
87. Jung, C.H., Jun, C.B., Ro, S.H., Kim, Y.M., Otto, N.M., Cao, J., ... Kim, D.H. (2009). ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell*, *20*, 1992–2003.
88. Kabeya, Y., Mizushima, N., Yamamoto, A., Oshitani-Okamoto, S., Ohsumi, Y., y Yoshimori, T. (2004). LC3, GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation. *J. Cell Sci*, *117*, 2805–12.
89. Kabuta, T., Suzuki, Y., y Wada, K. (2006). Degradation of Amyotrophic Lateral Sclerosis-linked mutant Cu, Zn-Superoxide Dismutase Proteins by Macroautophagy and the Proteasome. *Journal of Biological Chemistry*, *281*(41), 30524–33.
90. Kaiser, S.E., Mao, K., Taherbhoy, A.M., Yu, S., Olszewski, J.L., Duda, D.M., ... Schulman, B.A. (2012). Noncanonical E2 recruitment by the autophagy E1 revealed by Atg7-Atg3 and Atg7-Atg10 structures. *Nat Struct Mol Biol*, *19*(12), 1242–9.
91. Kaspar, J.W., Niture, S.K., y Jaiswal, A.K. (2009). Nrf2:INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine*, *47*, 1304–9.
92. Kickstein, E., Krauss, S., Thornhill, P., Rutschow, D., Zeller, R., Sharkey, J., ... Schweiger, S. (2010). Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(50), 21830–5.
93. Kieburz, K., McDermott, M. P., Voss, T. S., Corey-Bloom, J., Deuel, L. M., Dorsey, R., ... Ravina, B. (2010). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Latrepirdine in Huntington Disease. *Health Psychology*, *67*(2), 2658–66.
94. Kim, J., Kim, T. Y., Cho, K. S., Kim, H. N., y Koh, J. Y. (2013). Autophagy activation and neuroprotection by progesterone in the G93A-SOD1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*, *59*, 80–5.
95. Kirisako, T., Ichimura, Y., Okada, H., Kabeya, Y., Mizushima, N., Yoshimori, T., ... Ohsumi, Y. (2000). The reversible modification regulates the membrane-binding state of Apg8/Aut7 essential for autophagy and the cytoplasm to vacuole targeting pathway. *J. Cell Biol*, *151*, 263–75.
96. Klionsky, D.J., Baehrecke, E.H., Brumell, J.H., Chu, C.T., Codogno, P., Cuervo, A.M., ... Toose, S.A. (2011). A comprehensive glossary of autophagy-related molecules and processes (2nd edition). *Autophagy*, *7*(11), 1273–94.
97. Koga, H., y Cuervo, A.M. (2011). Chaperone-mediated autophagy dysfunction in the pathogenesis of neurodegeneration. *Neurobiol. Dis*, *43*, 29–37.
98. Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata J, Tanida I, ... Tanaka, K. (2006). Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* *2006*, *441*: 880–4.
99. Komatsu, M., Wang, Q.J., Holstein, G.R., Friedrich, V.L. Jr, Iwata, J., Kominami, E., ... Yue, Z. (2007). Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *104*, 14489-94.
100. Kornfeld, S., y Mellman, I. (1989). The biogenesis of lysosomes. *Annu. Rev. Cell Biol*, *5*, 483–525.
101. Kovacs, G.G. (2014). Current Concepts of Neurodegenerative Diseases. *EMJ Neurol*, *1*, 78–86.
102. Kraft, C., Deplazes, A., Sohrmann. M., y Peter, M. (2008). Mature ribosomes are selectively degraded upon starvation by an autophagy pathway requiring the Ubp3p/Bre5p ubiquitin protease. *Nature Cell Biol*, *10*(5), 602-10.
103. Krick, R., Mühe, Y., Prick, T., Bredschneider, M., Bremer, S., Wenzel, D., ... Thumm, M. (2009). Piecemeal microautophagy of the nucleus: Genetic and morphological traits. *Autophagy*, *5*(2), 270–72.
104. Laird, F.M., Farah, M.H., Ackerley, S., Hoke, A., Maragakis, N., Rothstein, ... Wong, P.C. (2008). Motor neuron disease occurring in a mutant dynactin mouse model is characterized by defects in vesicular trafficking. *J. Neurosci*, *28*, 1997–2005.
105. Lan, D. M., Liu, F. T., Zhao, J., Chen, Y., Wu, J. J., Ding, Z. T., ... Wang, J. (2012). Effect of trehalose on PC12 cells overexpressing wild-type or A53T mutant α -synuclein. *Neurochemical Research*, *37*(9), 2025–32.
106. Laplante, M., y Sabatini, D.M. (2009). mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci*, *122*, 589–94.
107. Lee, J., Giordano, S., y Zhang, J. (2012). Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Journal of Biological Chemistry*, *441*, 523–40.

108. Lee, J.A., Beigneux, A., Ahmad, S.T., Young, S.G., y Gao, F.B. (2007). ESCRT-III dysfunction causes autophagosome accumulation and neurodegeneration. *Curr. Biol*, 17, 1561–7.
109. Lee, J.H., Yu, W.H., Kumar, A., Lee, S., Mohan, P.S., Peterhoff, C.M., ... Nixon, R.A. (2010). Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell*, 141, 1146–58.
110. Lees, A.J., Hardy, J., y Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, 373, 2055–66.
111. Levine, B., y Deretic, V. (2007). Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 7(10), 767–77.
112. Li, X. Z., Chen, X. P., Zhao, K., Bai, L. M., Zhang, H., y Zhou, X. P. (2013). Therapeutic effects of valproate combined with lithium carbonate on mptp-induced parkinsonism in mice: Possible mediation through enhanced autophagy. *International Journal of Neuroscience*, 123(2), 73–9.
113. Li, Y., Guo, Y., Wang, X., Yu, X., Duan, W., Hong, K., ... Li, C. (2015). Trehalose decreases mutant SOD1 expression and alleviates motor deficiency in early but not end-stage amyotrophic lateral sclerosis in a SOD1-G93A mouse model. *Neuroscience*, 298, 12–25.
114. Li, L., Zhang, S., Zhang, X., Li, T., Tang, Y., Liu, H., ... Le, W. (2013) Autophagy enhancer carbamazepine alleviates memory deficits and cerebral amyloid-beta pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 10(4), 433-41.
115. Liang, C., Feng, P., Ku, B., Dotan, I., Canaani, D., Oh, B.H., y Jung, J.U. (2006). Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol*, 8(7), 688–99.
116. Liang, C., Lee, J.S., Inn, K.S., Gack, M.U., Li, Q., Roberts, E.A., ... Jung, J.U. (2008) Beclin1-binding UVRAG targets the class C Vps complex to coordinate autophagosome maturation and endocytic trafficking. *Nat Cell Biol*, 10, 776–87.
117. Liang, X.H., Jackson, S., Seaman, M., Brown, K., Kempkes, B., Hibshoosh, H., y Levine, B. (1999). Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature*, 402, 672–76.
118. Liu, D., Pitta, M., Jiang, H., Lee, J-H., Zhang, G., Chen, X., ... Mattson, M.P. (2013). Nicotinamide Forestalls Pathology and Cognitive Decline in Alzheimer Mice: Evidence for Improved Neuronal Bioenergetics and Autophagy Procession. *Neurobiol Aging*, 34(6), 1564–80.
119. Lonskaya, I., Hebron, M., Chen, W., Schachter, J., y Moussa, C. (2014). Tau deletion impairs intracellular beta-amyloid-42 clearance and leads to more extracellular plaque deposition in gene transfer models. *Mol. Neurodegener*, 9, 46.
120. Lu, J. H., Tan, J. Q., Durairajan, S. S. K., Liu, L. F., Zhang, Z. H., Ma, L., ... Li, M. (2012). Isorhynchophylline, a natural alkaloid, promotes the degradation of α -synuclein in neuronal cells via inducing autophagy. *Autophagy*, 8(1), 98–108.
121. Lunemann, J.D., Schmidt, J., Schmid, D., Barthel, K., Wrede, A., Dalakas, M.C., y Munz, C. (2007). Beta-amyloid is a substrate of autophagy in sporadic inclusion body myositis. *Ann. Neurol*, 61, 476–83.
122. Maher-Edwards, G., Zvartau-hind, M., Hunter, A. J., Gold, M., Hopton, G., Jacobs, G., ... Williams, P. (2010). Double-Blind, Controlled Phase II Study of a 5-HT6 Receptor Antagonist, SB-742457, in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 7(5), 374-85.
123. Majid, T., Ali, Y.O., Venkitaramani, D.V., Jang, M.K., Lu, H.C., y Pautler, R.G. (2014). In vivo axonal transport deficits in a mouse model of fronto-temporal dementia. *Neuroimage Clin*, 4, 711–7.
124. Majumder, S., Richardson, A., Strong, R., y Oddo, S. (2011). Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits. *PLoS ONE*, 6(9), e25416.
125. Malagelada, C., Jin, Z. H., Jackson-Lewis, V., Przedborski, S., y Greene, L. A. (2010). Rapamycin protects against neuron death in vitro and in vivo models of parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 30(3), 1166–75.
126. Mari, M., Griffith, J., Rieter, E., Krishnappa, L., Klionsky, D.J., y Reggiori, F. (2010). An Atg9-containing compartment that functions in the early steps of autophagosome biogenesis. *J Cell Biol*, 190, 1005-22.
127. Martin, L.J. (2011). Mitochondrial pathobiology in ALS. *J. Bioenerg. Biomembr*, 43, 569–79.
128. Martinez-Vicente, M. (2015). Autophagy in neurodegenerative diseases: From pathogenic dysfunction to therapeutic modulation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 40, 115–26.
129. Martinez-Vicente, M., Talloczy, Z., Wong, E., Tang, G., Koga, H., Kaushik, S., ... Cuervo, A.M. (2010). Cargo recognition failure is responsible for inefficient autophagy in Huntington's disease. *Nat Neurosci*, 13, 567–76.
130. Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., Kato, H., Watanabe, Y., ... Kawakami H. (2010). Mutations

- of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 465, 223–6.
131. Marzella, L., Ahlberg, J., y Glaumann, H. (1981). Autophagy, Heterophagy, Microautophagy and Crinophagy as the Means for Intracellular Degradation. *Virchows Archive B*, 219–34.
 132. Menzies, F. M., Fleming, A., Caricasole, A., Bento, C. F., Andrews, S. P., Ashkenazi, A., ... Rubinsztein, D. C. (2017). Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron*, 93(5), 1015–34.
 133. Menzies, F. M., Garcia-Arencibia, M., Imarisio, S., O'Sullivan, N. C., Ricketts, T., Kent, B. A., ... Rubinsztein, D. C. (2015). Calpain inhibition mediates autophagy-dependent protection against polyglutamine toxicity. *Cell Death and Differentiation*, 22(3), 433–44.
 134. Mijaljica, D., Prescott, M., y Devenish, R. J. (2011). Microautophagy in mammalian cells: Revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy*, 7(7), 6673–82.
 135. Mizushima, N. (2010). The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Curr Opin Cell Biol*, 22(2), 132-9.
 136. Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., y Klionsky, D. J. (2008). Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 451(7182), 1069–75.
 137. Mizushima, N., Yamamoto, A., Hatano, M., Kobayashi, Y., Kabeya, Y., Suzuki, K., ... Yoshimori, T. (2001). Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient Mouse Embryonic Stem. *J Cell Biol*, 152(4), 657-67.
 138. Mizushima, N., Yoshimori, T., y Ohsumi, Y. (2003). Role of the Apg12 conjugation system in mammalian autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*, 35(5), 553–61.
 139. Mizushima, N., Yoshimori, T., y Ohsumi, Y. (2011). The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 27(1), 107-32.
 140. Moloudizargari, M., Asghari, M. H., Ghobadi, E., Fallah, M., Rasouli, S., y Abdollahi, M. (2017). Autophagy, its mechanisms and regulation: Implications in neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 40, 64–74.
 141. Monastyrska, I., Rieter, E., Klionsky, D.J., y Reggiori, F. (2009) Multiple roles of the cytoskeleton in autophagy. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 84, 431–48.
 142. Morairty, S. (2013). Detecting Neurodegenerative Diseases Before Damage Is Done. *SRI International*. Recuperado de <https://www.sri.com/blog/detecting-neurodegenerative-diseases>.
 143. Morimoto, R. I., y Cuervo, A. M. (2009). Protein homeostasis and aging: Taking care of proteins from the cradle to the grave. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64(2), 167–70.
 144. Mortimore, G. E., Hutson, N. J. y Surmacz, C. A. (1983). Quantitative correlation between proteolysis and macro- and microautophagy in mouse hepatocytes during starvation and refeeding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80, 2179–83.
 145. Narendra, D., Tanaka, A., Suen, D.F., y Youle, R.J. (2008). Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J. Cell Biol*, 183, 795–803.
 146. Nassif, M., Valenzuela, V., Rojas-Rivera, D., Vidal, R., Matus, S., Castillo, K., ... Hetz, C. (2014). Pathogenic role of BECN1/Beclin 1 in the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy*, 10, 1256–71.
 147. NCT00912288. (2012). A Phase 3 Efficacy Study of Dimebon in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *ClinicalTrials.gov*. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00912288?term=NCT00912288&rank=1>
 148. NCT01965756. (2017). Effect of Insulin Sensitizer Metformin on AD Biomarkers. *ClinicalTrials.gov*. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965756?term=NCT01965756&rank=1>
 149. NCT02079246. (2017). Long-term Safety and Tolerability of Idalopirdine (Lu AE58054) as Adjunctive Treatment to Donepezil in Patients with Mild-moderate Alzheimer's Disease (STAR Extension). *ClinicalTrials.gov*. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02079246?term=NCT02079246&rank=1>
 150. Neely, K.M., Green, K.N., y LaFerla, F.M. (2011). Presenilin is necessary for efficient proteolysis through the autophagy-lysosome system in a gamma-secretase- independent manner. *J. Neurosci*, 31, 2781–91.
 151. Nixon, R.A. (2006). Autophagy in neurodegenerative disease: friend, foe or turncoat? *Trends Neurosci*, 29, 528-35.
 152. Nixon, R.A. (2007) Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. *J. Cell Sci*, 120, 4081–91.
 153. Nixon, R.A. (2013). The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nature Medicine*, 19(8), 983-97.

154. Nixon, R.A. Wegiel, J., Kumar, A., Yu, W.H., Peterhoff, C., Cataldo, A., y Cuervo, A.M. (2005) Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*, 64, 113–22.
155. Noda, T., Kim, J., Huang, W.P., Baba, M., Tokunaga, C., Ohsumi, Y., y Klionsky, D.J. (2000). Apg9p/Cvt7p is an integral membrane protein required for transport vesicle formation in the Cvt and autophagy pathways. *J Cell Biol*, 148, 465–80.
156. Ochaba, J., Lukacsovich, T., Csikos, G., Zheng, S., Margulis, J, Salazar, L., ... Steffan, J.S. (2014). Potential function for the Huntingtin protein as a scaffold for selective autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111(47), 16889-94.
157. Øverbye, A., Fengsrud, M., y Seglen, P.O. (2007). Proteomic analysis of membrane-associated proteins from rat liver autophagosomes. *Autophagy*, 3, 300–22.
158. Ozcelik, S., Fraser, G., Castets, P., Schaeffer, V., Skachokova, Z., Breu, K., ... Winkler, D. T. (2013). Rapamycin Attenuates the Progression of Tau Pathology in P301S Tau Transgenic Mice. *PLoS ONE*, 8(5), 2–8.
159. Pagan, F., Hebron, M., Valadez, E. H., Torres-Yaghi, Y., Huang, X., Mills, R. R., ... Moussa, C. (2016). Nilotinib effects in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Journal of Parkinson's Disease*, 6(3), 503–17.
160. Papp, D., Kovács, T., Billes, V., Varga, M., Tarnóci, A., Hackler, L., ... Vellai, T. (2016). AUTEN-67, an autophagy-enhancing drug candidate with potent antiaging and neuroprotective effects. *Autophagy*, 12(2), 273–86.
161. Parr, C., Carzaniga, R., Gentleman, S. M., Van Leuven, F., Walter, J., y Sastre, M. (2012). Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibition Promotes Lysosomal Biogenesis and Autophagic Degradation of the Amyloid- Precursor Protein. *Molecular and Cellular Biology*, 32(21), 4410–8.
162. Parzych, K. R., y Klionsky, D. J. (2014). An overview of autophagy: Morphology, Mechanism, and Regulation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(3), 460–73.
163. Perez, S.E., He, B., Nadeem, M., Wu, J., Ginsberg, S.D., Ikonovic, M.D., y Mufson, E.J. (2015). Hippocampal endosomal, lysosomal, and autophagic dysregulation in mild cognitive impairment: correlation with ab and tau pathology. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*, 74, 345–58.
164. Perucho, J., J. Casarejos, M., Gomez, A., M. Solano, R., Garcia de Yébenes, J., y A. Mena, M. (2012). Trehalose Protects from Aggravation of Amyloid Pathology Induced by Isoflurane Anesthesia in APPsw Mutant Mice. *Current Alzheimer Research*, 9(3), 334–43.
165. Pilli, M., Arko-Mensah, J., Ponpuak, M., Roberts, E., Master, S., Mandell, M.A., ... Deretic V. (2012). TBK-1 promotes autophagy-mediated antimicrobial defense by controlling autophagosome maturation. *Immunity*, 37, 223–34.
166. Polak, P., y Hall, M.N. (2009). mTOR and the control of whole body metabolism. *Curr. Opin. Cell Biol*, 21, 209–18
167. Popovic, D., Akutsu, M., Novak, I., Harper, J.W., Behrends, C., y Dikic, I. (2012) Rab GTPase-activating proteins in autophagy: regulation of endocytic and autophagy pathways by direct binding to human ATG8 modifiers. *Mol Cell Biol*, 32(9),1733–44.
168. Querfurth, H. W., y LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*, 362, 329–44.
169. Quiroz, J.A., Machado-Vieira, R., Zarate, C.A. Jr., y Manji, H.K. (2010). Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology*, 62(1), 50–60.
170. Raiborg, C., y Stenmark, H.(2009). The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins. *Nature*, 458, 445-52.
171. Rakovic, A., Grunewald, A., Kottwitz, J., Bruggemann, N., Pramstaller, P.P., Lohmann, K., y Klein, C. (2011). Mutations in PINK1 and Parkin impair ubiquitination of Mitofusins in human fibroblasts. *PLoS One*, 6, e16746.
172. Ravikumar, B., Acevedo-Arozena, A., Imarisio, S., Berger, Z., Vacher, C., O'Kane, C.J., ...Rubinsztein, D.C. (2005). Dynein mutations impair autophagic clearance of aggregate-prone proteins. *Nat. Genet.*, 37, 771–6.
173. Ravikumar, B., Duden, R. y Rubinsztein, D.C. (2002). Aggregate-prone proteins with polyglutamine and polyalanine expansions are degraded by autophagy. *Hum. Mol. Genet.*, 11, 1107–17.

174. Ravikumar, B., Moreau, K., Jahreiss, L., Puri, C. y Rubinsztein, D.C. (2010). Plasma membrane contributes to the formation of pre- autophagosomal structures. *Nat Cell Biol*, 12, 47-57.
175. Ravikumar, B., Stewart, A., Kita, H., Kato, K., Duden, R., y Rubinsztein, D.C. (2003). Raised intracellular glucose concentrations reduce aggregation and cell death caused by mutant Huntingtin exon1 by decreasing mTOR phosphorylation and inducing autophagy. *Hum Mol Genet*, 12(9), 985-94.
176. Ravikumar, B., Vacher, C., Berger, Z., Davies, J.E., Luo, S., Oroz, L.G., ... Rubinsztein, D.C. (2004) Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat. Genet.*, 36, 585-95.
177. Redmann, M., Wani, W. Y., Volpicelli-Daley, L., Darley-Usmar, V., y Zhang, J. (2017). Trehalose does not improve neuronal survival on exposure to alpha-synuclein pre-formed fibrils. *Redox Biology*, 11, 429-37.
178. Richter, B., Sliter, D.A., Herhaus, L., Stolz, A., Wang, C., Beli, P., ... Dikic, I. (2016). Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 4039-44.
179. Rigacci, S., Guidotti, V., Bucciantini, M., Nichino, D., Relini, A., Berti, A., y Stefani, M. (2011). $\alpha\beta$ (1-42) Aggregates into Non-Toxic Amyloid Assemblies in the Presence of the Natural Polyphenol Oleuropein Aglycon. *Current Alzheimer Research*, 8(8), 841-52.
180. Rigacci, S., Miceli, C., Nediani, C., Berti, A., Pantano, D., Nardiello, P., ... Stefani, M. (2015). Oleuropein aglycone induces autophagy via the AMPK/ mTOR signalling pathway: a mechanistic insight. *Oncotarget*, 6(34), 1-14.
181. Ringman, J. M., Frautschy, S. A., Teng, E., Begum, A. N., Bardens, J., Beigi, M., ... Cole, G. M. (2012). Oral curcumin for Alzheimer's disease: Tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Research and Therapy*, 4(5), 43.
182. Roberts, P., Moshitch-Moshkovitz, S., Knam, E., O'Toole, E., Winey, M., y Goldfarb, D. S. (2003). Piecemeal Microautophagy of Nucleus in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular Biology of the Cell*, 14, 2372-84.
183. Rodríguez-Navarro, J.A., y Cuervo, A.M. (2010). Autophagy and lipids: tightening the knot. *Semin Immunopathol*, 32, 343-53.
184. Rodríguez-Navarro, J. A., Rodríguez, L., Casarejos, M. J., Solano, R. M., Gómez, A., Perucho, J., ... Mena, M. A. (2010). Trehalose ameliorates dopaminergic and tau pathology in parkin deleted/tau overexpressing mice through autophagy activation. *Neurobiology of Disease*, 39(3), 423-38.
185. Rohn, T.T., Wirawan, E., Brown, R.J., Harris, J.R., Masliah, E., y Vandena- beele, P. (2011). Depletion of Beclin-1 due to proteolytic cleavage by caspases in the Alzheimer's disease brain. *Neurobiol. Dis*, 43, 68-78.
186. Rose, C., Menzies, F. M., Renna, M., Acevedo-Arozena, A., Corrochano, S., Sadiq, O., ... Rubinsztein, D. C. (2010). Rilmenidine attenuates toxicity of polyglutamine expansions in a mouse model of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics*, 19(11), 2144-53.
187. Rubinsztein, D.C., y Carmichael, J. (2004). Huntington's disease: molecular basis of neurodegeneration. *Expert Rev. Mol. Med*, 5(20), 1-21.
188. Sabbagh, M.N, y Shill, H.A. (2010). Latrepirdine, a potential novel treatment for Alzheimer's disease and Huntington's chorea. *Curr Opin Investig Drugs*, 11(1), 80-91.
189. Saftig, P., y Klumperman, J. (2009). Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 10, 623-35.
190. Sakai, M., Araki, N., y Ogawa, K. (1989). Lysosomal movements during heterophagy and autophagy: With special reference to nematolysosome and wrapping lysosome. *Journal of Electron Microscopy Technique*, 12(2), 101-31.
191. Sancak, Y., Peterson, T.R., Shaul, Y.D., Lindquist, R.A., Thoreen, C.C., Bar-Peled, L., y Sabatini, D.M. (2008). The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science*, 320, 1496-501.
192. Sarkar, S. (2013). Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers. *Biochemical Society Transactions*, 41(5), 1103-30.
193. Sarkar, S., Korolchuk, V. I., Renna, M., Imarisio, S., Fleming, A., Williams, A., ... Rubinsztein, D. C. (2011). Complex Inhibitory Effects of Nitric Oxide on Autophagy. *Molecular Cell*, 43(1), 19-32.

194. Sarkar, S., Krishna, G., Imarisio, S., Saiki, S., O’Kane, C.J. y Rubinsztein, D.C. (2008). A rational mechanism for combination treatment of Huntington’s disease using lithium and rapamycin. *Hum. Mol. Genet*, *17*, 170–8.
195. Sattler, T., y Mayer, A. (2000). Cell-free reconstitution of microautophagic vacuole invagination and vesicle formation. *Journal of Cell Biology*, *151*(3), 529–38.
196. Schaeffer, V., Lavenir, I., Ozcelik, S., Tolnay, M., Winkler, D. T., y Goedert, M. (2012). Stimulation of autophagy reduces neurodegeneration in a mouse model of human tauopathy. *Brain*, *135*(7), 2169–77.
197. Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer’s disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol. Rev*, *81*, 741–66.
198. Sellier, C., Campanari, M.L., Julie Corbier, C., Gaucherot, A., Kolb-Cheynel, I., Oulad-Abdelghani, M., ...Charlet-Berguerand, N. (2016). Loss of C9ORF72 impairs autophagy and synergizes with polyQ Ataxin-2 to induce motor neuron dysfunction and cell death. *EMBO J.*, *35*, 1276–97.
199. Seto, S., Sugaya, K., Tsujimura, K., Nagata, T., Horii, T., y Koide, Y. (2013). Rab39a interacts with phosphatidylinositol 3-kinase and negatively regulates autophagy induced by lipopolysaccharide stimulation in macrophages. *PLoS ONE*, *8*, e83324.
200. Shaerzadeh, F., Motamedi, F., Minai-Tehrani, D., y Khodaghali, F. (2014). Monitoring of neuronal loss in the hippocampus of A β -injected rat: autophagy, mitophagy, and mitochondrial biogenesis stand against apoptosis. *Neuromolecular Med*, *16* (1), 175-90.
201. Shimada, K., Motoi, Y., Ishiguro, K., Kambe, T., Matsumoto, S. E., Itaya, M., ... Hattori, N. (2012). Long-term oral lithium treatment attenuates motor disturbance in tauopathy model mice: Implications of autophagy promotion. *Neurobiology of Disease*, *46*(1), 101–8.
202. Shin, Y., Klucken, J., Patterson, C., Hyman, B. T., y McLean, P. J. (2005). The Co-chaperone Carboxyl terminus of Hsp70-interacting protein (CHIP) mediates α -synuclein degradation decisions between proteasomal and lysosomal pathways. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(25), 23727–34.
203. Siman, R., Cocca, R., y Dong, Y. (2015). The mTOR inhibitor rapamycin mitigates perforant pathway neurodegeneration and synapse loss in a mouse model of early-stage Alzheimer-type tauopathy. *PLoS ONE*, *10*(11), 1–21.
204. Sino Biological. (s.f.). Ubiquitin-Proteasome Pathway. Recuperado de <http://www.sinobiological.com/ubiquitin-proteasome-pathway-enzyme.html> (Accedido el 21 de Junio 2018).
205. Son, S. M., Shin, H. J., Byun, J., Kook, S. Y., Moon, M., Chang, Y. J., y Mook-Jung, I. (2016). Metformin facilitates amyloid- β generation by β - And γ -secretases via autophagy activation. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *51*(4), 1197–208.
206. Sooparb, S., Price, S. R., Shaoguang, J., y Franch, H. A. (2004). Suppression of chaperone-mediated autophagy in the renal cortex during acute diabetes mellitus. *Kidney International*, *65*, 2135–44.
207. Spilman, P., Podlutskaya, N., Hart, M. J., Debnath, J., Gorostiza, O., Bredesen, D., ... Galvan, V. (2010). Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid- β levels in a mouse model of alzheimer’s disease. *PLoS ONE*, *5*(4), 1–8.
208. Staats, K. A., Hernandez, S., Schönefeldt, S., Bento-Abreu, A., Dooley, J., Van Damme, P., ... Van Den Bosch, L. (2013). Rapamycin increases survival in ALS mice lacking mature lymphocytes. *Molecular Neurodegeneration*, *8*(1), 2–6.
209. Steele, J. W., Ju, S., Lachenmayer, L., Liken, J., Stock, A., Kim S.H., ... Gandy, S. (2013). Latrepirdine stimulates autophagy and reduces accumulation of α -synuclein in cells and in mouse brain. *Mol Psychiatry*, *18*(8), 882–8.
210. Steele, J. W., y Gandy, S. (2013). Latrepirdine (dimebon), a potential alzheimer therapeutic, regulates autophagy and neuropathology in an alzheimer mouse model. *Autophagy*, *9*(4), 617–8.
211. Sulzer, D. (2010). Clues to how alpha-synuclein damages neurons in Parkinson’s disease. *Mov. Disord*, *25*, S27–S31.
212. Tan, C-C., Yu, J., Tan, M., Jiang, T., Zhu, X., y Tan, L. (2014). Autophagy in aging and neurodegenerative diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neurobiology of Aging*, *35*(5), 941–57.
213. Tanaka, A., Cleland, M.M., Xu, S., Narendra, D.P., Suen, D.F., Karbowski, M., y Youle, R.J. (2010). Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin. *J. Cell Biol*, *191*, 1367-80.
214. Tanida, I., Ueno, T., y Kominami, E. (2004). LC3 conjugation system in mammalian autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*, *36*(12), 2503–18.

215. Tanik, S.A., Schultheiss, C.E., Volpicelli-Daley, L.A., Brunden, K.R., y Lee, V.M. (2013). Lewy body-like α -synuclein aggregates resist degradation and impair macroautophagy. *J. Biol. Chem*, 288, 15194–210.
216. Teyssou, E., Takeda, T., Lebon, V., Boillée, S., Doukouré, B., Bataillon, G., ... Millecamps, S. (2013). Mutations in SQSTM1 encoding p62 in amyotrophic lateral sclerosis: genetics and neuropathology. *Acta Neuropathol.*, 125, 511–22.
217. Thomas, K.J., McCoy, M.K., Blackinton, J., Beilina, A., van der Brug, M., Sandebring, A., ... Cookson, M.R. (2011) DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy. *Hum. Mol. Genet*, 20, 40–50.
218. Tian, Y., Bustos, V., Flajolet, M., y Greengard, P. (2011). A small-molecule enhancer of autophagy decreases levels of $A\beta$ and APP-CTF via Atg5-dependent autophagy pathway. *FASEB J.*, 25, 1934–42.
219. Till, A., Lakhani, R., Burnett, S.F., y Subramani, S. (2012). Pexophagy: the selective degradation of peroxisomes. *Int J Cell Biol*, 2012, 1-18.
220. Tooze, J., Hollinshead, M., Ludwig, T., Howell, K., Hoflack, B., y Kern, H. (1990). In exocrine pancreas, the basolateral endocytic pathway converges with the autophagic pathway immediately after the early endosome. *J Cell Biol*, 111, 329–45.
221. Tooze, S.A., y Schiavo, G. (2008). Liaisons dangereuses: autophagy, neuronal survival and neurodegeneration. *Curr. Opin. Neurobiol*, 18, 504–15.
222. Towers, C. G., y Thorburn, A. (2016). Therapeutic Targeting of Autophagy. *EBioMedicine*, 14, 15–23.
223. Tsvetkov, A. S., Miller, J., Arrasate, M., Wong, J. S., Pleiss, M. A., y Finkbeiner, S. (2010). A small-molecule scaffold induces autophagy in primary neurons and protects against toxicity in a Huntington disease model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(39), 16982–7.
224. Tumbarello, D.A., Waxse, B.J., Arden, S.D., Bright, N.A., Kendrick-Jones, J., y Buss, F. (2012). Autophagy receptors link myosin VI to autophagosomes to mediate Tom1-dependent autophagosome maturation and fusion with the lysosome. *Nat. Cell Biol.*, 14, 1024–35.
225. Turner, R. S., Thomas, R. G., Craft, S., Van Dyck, C. H., Mintzer, J., Reynolds, B. A., ... Aisen, P. S. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*, 85(16), 1383–91.
226. U.S. Food and Drug Administration. (2018). The Drug Development Process. Step 3: Clinical Research. Maryland: *U.S. Food and Drug Administration*. Recuperado de: https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm#Clinical_Research_Phase_Studies
227. Vadlamudi, R.K., Joung, I., Strominger, J.L., y Shin, J. (1996). p62, a phosphotyrosine-independent ligand of the SH2 domain of p56^{lck}, belongs to a new class of ubiquitin-binding proteins. *J Biol Chem*, 271, 20235–37.
228. Vidal, R. L., Matus, S., Bargsted, L., y Hetz, C. (2014). Targeting autophagy in neurodegenerative diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(11), 583–91.
229. Vidoni, C., Secomandi, E., Castiglioni, A., Melone, M. A. B., y Isidoro, C. (2017). Resveratrol protects neuronal-like cells expressing mutant Huntingtin from dopamine toxicity by rescuing ATG4-mediated autophagosome formation. *Neurochemistry International*, 117, 174-87.
230. Vingtdeux, V., Chandakkar, P., Zhao, H., d'Abramo, C., Davies, P., y Marambaud, P. (2011). Novel synthetic small-molecule activators of AMPK as enhancers of autophagy and amyloid- β peptide degradation. *FASEB Journal*, 25(1), 219–31.
231. Vingtdeux, V., Giliberto, L., Zhao, H., Chandakkar, P., Wu, Q., Simon, J. E., ... Marambaud, P. (2010). AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid- β peptide metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 285(12), 9100–13.
232. Vogiatzi, T., Xilouri, M., Vekrellis, K., y Stefanis, L. (2008). Wild type alpha-synuclein is degraded by chaperone-mediated autophagy and macroautophagy in neuronal cells. *J. Biol. Chem*, 283, 23542-56.
233. Wang, C., Zhang, X., Teng, Z., Zhang, T., y Li, Y. (2014). Downregulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in curcumin-induced autophagy in APP/PS1 double transgenic mice. *European Journal of Pharmacology*, 740, 312–20.
234. Wang, I.-F., Guo, B.-S., Liu, Y.-C., Wu, C.-C., Yang, C.-H., Tsai, K.-J., y Shen, C.-K. J. (2012). Autophagy activators rescue and alleviate pathogenesis of a mouse model with proteinopathies of the TAR DNA-binding protein 43. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(37), 15024–9.
235. Wang, X., Winter, D., Ashrafi, G., Schlehe, J., Wong, Y.L., Selkoe, D., ... Schwarz, T.L. (2011). PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. *Cell*, 147, 893-906.

236. Wang, Y., Martinez-Vicente, M., Krüger, U., Kaushik, S., Wong, E., Mandelkow, E.M., ... Mandelkow, E. (2009). Tau fragmentation, aggregation and clearance: the dual role of lysosomal processing. *Hum. Mol. Genet*, 18, 4153–70.
237. Webb, J.L. Ravikumar, B., Atkins, J., Skepper, J.N., y Rubinsztein, D.C. (2003) a-Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome. *J. Biol. Chem*, 278, 25009–13.
238. Wei, L., Yang, H., Xie, Z., Yang, H., Zhao, C., Wang, P., ... Bi, J. Z. (2012). A butyrolactone derivative 3BDO alleviates memory deficits and reduces amyloid- β deposition in an a β pp/ps1 transgenic mouse model. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(3), 531–43.
239. Weidberg, H., Shvets, E., Shpilka, T., Shimron, F., Shinder, V., y Elazar, Z. (2010). LC3 and GATE-16/GABARAP subfamilies are both essential yet act differently in autophagosome biogenesis. *EMBO J*, 29(11), 1792–802.
240. Wilkinson, D., Windfeld, K., y Colding-Jørgensen, E. (2014). Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 13(11), 1092–9.
241. Williams, K.L., Warraich, S.T., Yang, S., Solski, J.A., Fernando, R., Rouleau, G.A., ... Blair, I.P. (2012). UBQLN2/ubiquilin 2 mutation and pathology in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging*, 33(10)2527 .e3–10.
242. Wilson, C.A., Murphy, D.D., Giasson, B.I., Zhang, B., Trojanowski, J.Q., y Lee, V.M. (2004). Degradative organelles containing mislocalized alpha-and beta-synuclein proliferate in presenilin-1 null neurons. *J. Cell. Biol*, 165, 335–46.
243. Winslow, A.R., Chen, C.W., Corrochano, S., Acevedo-Arozena, A., Gordon, D.E., Peden, A.A., ... Rubinsztein, D.C. (2010). Alpha-synuclein impairs macroautophagy: implications for Parkinson's disease. *J. Cell Biol*, 190, 1023–37.
244. Wong, Y.C., y Holzbaur, E.L. (2014). Optineurin is an autophagy receptor for damaged mitochondria in parkin-mediated mitophagy that is disrupted by an ALS-linked mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111, E4439–48.
245. Wu, Y., Li, X., Zhu, J. X., Xie, W., Le, W., Fan, Z., ... Pan, T. (2011). Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *NeuroSignals*, 19(3), 163–74.
246. Yamanaka, K., Sasagawa, Y., y Ogura, T. (2012). Recent advances in p97/VCP/Cdc48 cellular functions. *Biochim. Biophys. Acta*, 1823, 130–7.
247. Yang, A.J., Chandswangbhuvana, D., Margol, L., y Glabe, C.G. (1998). Loss of endosomal/lysosomal membrane impermeability is an early event in amyloid A β 1-42 pathogenesis. *J. Neurosci. Res*, 52, 691–8.
248. Yang, Q., She, H., Gearing, M., Colla, E., y Lee, M. (2009). Regulation of neuronal survival factor MEF2D by chaperone-mediated autophagy. *Science*, 323(5910), 124-7.
249. Yorimitsu, T. y Klionsky, D.J. (2005). Autophagy: molecular machinery for self-eating. *Cell Death Differ*, 12, 1542–52.
250. Yu, W.H., Cuervo, A.M., Kumar, A., y Nixon, R.A. (2005). Macroautophagy – a novel β -amyloid peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease. *J. Cell Biol*, 171, 87–98.
251. Zamudio-Arroyo, J. M., Peña-Rangel, M., y Riesgo-Escobar J. R. (2012). La Ubiquitinación: Un Sistema de Regulación Dinámico de los Organismos. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 15(2), 133–41.
252. Zeng, X., Overmeyer, J.H., y Maltese, W.A. (2006). Functional specificity of the mammalian Beclin-Vps34 PI 3-kinase complex in macroautophagy versus endocytosis and lysosomal enzyme trafficking. *J Cell Sci*, 119, 259–270.
253. Zhang, X., Chen, S., Song, L., Tang, Y., Shen, Y., Jia, L., y Le, W. (2014). MTOR-independent, autophagic enhancer trehalose prolongs motor neuron survival and ameliorates the autophagic flux defect in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy*, 10(4), 588–602.
254. Zhang, X., Heng, X., Li, T., Li, L., Yang, D., Zhang, X., ... Le, W. (2011). Long-term treatment with lithium alleviates memory deficits and reduces amyloid- β production in an aged Alzheimer's disease transgenic mouse model. *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(4), 739–49.
255. Zhang, X., Li, L., Chen, S., Yang, D., Wang, Y., Zhang, X., ... Le, W. (2011). Rapamycin treatment augments motor neuron degeneration in SOD1^{G93A} mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy*, 7(4), 412–25.
256. Zhou, D., Li, P., Lin, Y., Lott, J. M., Hislop, A. D., Canaday, D. H., ... Blum, J. S. (2005). Lamp-2a facilitates MHC Class II Presentation of Cytoplasmic Antigens. *Immunity*, 22(5), 571–81.
257. Zhou, F., van Laar, T., Huang, H., y Zhang, L. (2011). APP and APLP1 are degraded through autophagy

in response to proteasome inhibition in neuronal cells. *Protein Cell*, 2, 377–83.